

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Juli 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/055878 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 453/02, 519/00, A61K 31/435

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14288

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Dezember 2002 (16.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 64 139.7 27. Dezember 2001 (27.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENDRIX, Martin [DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE). BÖß, Frank-Gerhard [DE/DE]; Auf dem Scheidt 29 f, 42115 Wuppertal (DE). ERB, Christina [DE/DE]; Emmastr. 22, 40227 Düsseldorf (DE). FLEBNER, Timo [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113 Wuppertal (DE). VAN KAMPEN, Marja [DE/DE]; Ahnenweg 2, 40219 Düsseldorf (DE). LUTHLE, Joachim [DE/DE]; Kastanienallee 29 a, 42489 Wülfrath (DE). METHFESSEL, Christoph [DE/DE]; Kirchhofstr. 94, 42327 Wuppertal (DE). WIESE, Welf, Burkhard [DE/DE]; Tiergartenstr. 2, 51145 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/055878 A1

(54) Title: 2-HETEROARYLCARBOXYLIC ACID AMIDES

(54) Bezeichnung: 2-HETEROARYLCARBONSÄUREAMIDE

(57) Abstract: The invention relates to novel 2-heteroarylcarboxylic acid amides, methods for the production thereof in addition to the use thereof for the production of medicaments for the treatment and/or the prophylaxis of illnesses and for the improvement of perception, concentration power, learning power and/or memory power.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

2-Heteroarylcarbonsäureamide

Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden (Galzi and Changeux, *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von α 1-9 und β 1-4, γ , δ , ϵ -Untereinheiten) oder identisch (α 7-9) sein können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Verteilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee and Role, *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 521-546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte wie z.B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani and Levin, *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des α 7-Subtyps (α 7-nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596-604). Der α 7-nAChR besitzt eine besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide and Leslie, *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

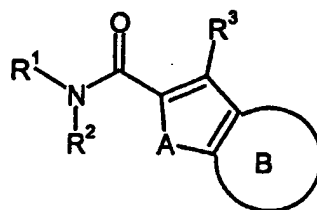
Bestimmte N-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-heteroarylcarbonsäureamide zur Behandlung von u.a. Psychosen sind in der DE-A-37 24 059 beschrieben.

5 N-(Aza-bicycloalkyl)-heteroarylcarbonsäureamide, insbesondere N-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-4-yl)-benzothiophen-3-carbonsäureamide, werden in der WO 93/15073 bzw. in der EP-A-0 485 962 als Zwischenstufen für die Synthese von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen offenbart.

10 Aus der JP 14030084A sind 1-Azabicycloalkane und ihre Wirkung auf den nikotinischen $\alpha 7$ -Rezeptor bekannt.

Aus US-A-4,605,652 und der EP-A-0 372 335 sind beispielsweise N-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid und seine gedächtnisverbessernde
15 Wirkung bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



(I),

20 in welcher

R^1 für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

25

R^3 für Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

5 der Ring B für Benzo, Pyrido, Pyrimido, Pyridazo oder Pyridazino, die
gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff,
Halogen, C₁-C₆-Alkanoyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Acylamino, C₁-C₆-Alkyl,
C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylamino, Hetero-
10 arylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino,
Di-(C₁-C₄-alkylsulfonyl)amino, Arylsulfonylamino, Di-(arylsulfonyl)-
amino, C₃-C₆-Cycloalkylcarbonylmethyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl,
Amino(hydroxyimino)methyl und Benzo substituiert sind, steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich ent-
weder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und
Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die
Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese
20 Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die
stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder
Solvate der Salze vorliegen.

25

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfin-
dungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

30

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können
Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfon-
säuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Brom-

wasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

5

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder N-Methylpiperidin.

10

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

20

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkoxy stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkyl-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

30

5 (C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyl-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, Isobutyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

10 C₁-C₆-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylamino-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino.

15 (C₁-C₆)-Acylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acylamino-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

20 C₁-C₄-Alkylsulfonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylamino-Rest mit 1 bis 4, bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert.-Butylsulfonylamino.

25 Arylsulfonylamino steht für einen Naphthyl- oder Phenylsulfonylamino-Rest und bevorzugt für einen Phenylsulfonylamino-Rest.

30 C₁-C₆-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise

- 6 -

und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

5 Arylcarbonyl steht für einen Naphthyl- oder Phenylcarbonyl-Rest und bevorzugt für einen Phenylcarbonyl-Rest (Benzoyl-Rest).

10 Heteroarylcarbonyl steht für einen Heteroarylcarbonyl-Rest mit einem 5- bis 6-gliedrigen, bevorzugt 5-gliedrigen Heteroarylring mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienylcarbonyl, Furylcarbonyl, Pyrrolylcarbonyl, Thiazolylcarbonyl, Oxazolylcarbonyl, Imidazolylcarbonyl, Pyridylcarbonyl, Pyrimidylcarbonyl.

15 C₃-C₆-Cycloalkylcarbonylmethyl steht für eine monocyclische Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylmethyl-Gruppe [-C(=O)-CH₂-] verknüpft ist. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropylcarbonylmethyl, Cyclopentylcarbonylmethyl und Cyclohexylcarbonylmethyl.

20 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

25 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

30 R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

- 7 -

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

5 A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

10 der Ring B für Benzo, Pyrido, Pyrimido, Pyridazo oder Pyridazino, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio und Benzo substituiert sind, steht.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20 R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methyl steht,

25 A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

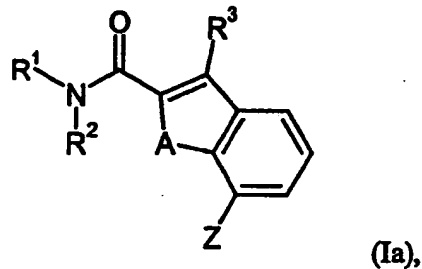
und

30 der Ring B für Benzo oder Pyrido, wobei Benzo oder Pyrido gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro,

- 8 -

5 Amino, Formamido, Acetamido, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, Furylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Di-(phenylsulfonyl)amino, Cyclopropylcarbonylmethyl, 1,3-Dioxapropyl-1,3-diyl, Amino-
(hydroxyimino)methyl und Benzo substituiert sind, steht.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia)



10 in welcher

R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R² für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

15

R³ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl steht,

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

20 und

Z für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino, Di-(arylsulfonyl)amino, C₃-C₆-Cycloalkylcarbonylmethyl oder Amino(hydroxyimino)methyl steht,

25

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia),

in welcher

5 R^1 für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

10 R^3 für Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methyl steht,

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

15 Z für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Furylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Di-(phenylsulfonyl)amino, Cyclopropylcarbonylmethyl oder Amino(hydroxyimino)methyl steht.

20

Vor allem bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia),

in welcher

25 R^1 für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methyl steht,

30

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

5 Z für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Furylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Di-(phenylsulfonyl)amino, Cyclopropyl-carbonylmethyl oder Amino(hydroxyimino)methyl steht.

10 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

15 R¹ für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

und R², R³, A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia),

20 in welcher

R¹ für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

und R², R³, A und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben.

25

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

30 R² für Wasserstoff oder Methyl steht,

und R^1 , R^3 , A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5 in welcher

R^2 für Wasserstoff steht,

und R^1 , R^3 , A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

10

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

15 R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

und R^1 , R^2 , A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

20

in welcher

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

25 und R^1 , R^2 , A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

30

R^3 für Wasserstoff steht,

und R^1 , R^2 , A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5

in welcher

A für Schwefel steht,

10

und R^1 , R^2 , R^3 und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

15

A für Sauerstoff steht,

und R^1 , R^2 , R^3 und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia),

in welcher

A für Schwefel steht,

25

und R^1 , R^2 , R^3 und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia),

30

in welcher

A für Sauerstoff steht,

und R^1 , R^2 , R^3 und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

10 der Ring B für Benzo oder Pyrido steht, wobei Benzo und Pyrido gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylamino, Furylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Di-(phenylsulfonyl)amino, Cyclopropyl-carbonylmethyl und Amino(hydroxyimino)methyl substituiert
15 sind,

und R^1 , R^2 , R^3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

25 der Ring B für Benzo oder Pyrido steht, wobei Benzo und Pyrido gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido und (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sind,

und R^1 , R^2 , R^3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben.

30

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5 der Ring B für Benzo steht, wobei Benzo gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido und (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

und R¹, R², R³ und A die oben angegebene Bedeutung haben.

10

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia),

in welcher

15 Z für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Furylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Di-(phenylsulfonyl)amino, Cyclopropylcarbonylmethyl oder Amino(hydroxyimino)methyl steht,

20

und R¹, R², R³ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

25

Vor allem bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

30 R¹ für (3R)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 und R^3 für Wasserstoff stehen,

A für Schwefel steht,

5 und

der Ring B für Benzo oder Pyrido steht, wobei Benzo und Pyrido gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido und (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind.

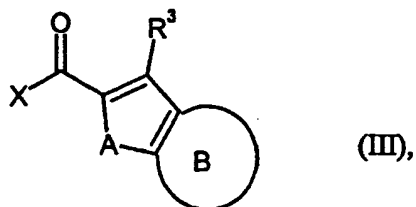
Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

15



in welcher R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben,

20 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



in welcher

25 R^3 , A und der Ring B die oben genannte Bedeutung haben, und

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe steht,

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt.

5 Wenn X eine Abgangsgruppe ist, sind Chlor, Mesyloxy und Isobutyloxycarbonyloxy, besonders Chlor bevorzugt.

10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Chloroform.

15 Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie 20 Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchlorformiat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 25 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, diese Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnucleophils wie z.B. 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

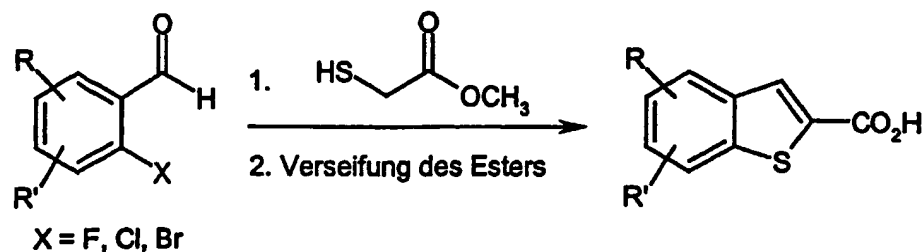
5 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin oder N,N-Diisopropylethylamin.

10 Bevorzugt ist O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) in Gegenwart von N,N-Diisopropylethylamin sowie die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) jeweils in Dimethylformamid.

15 Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt.

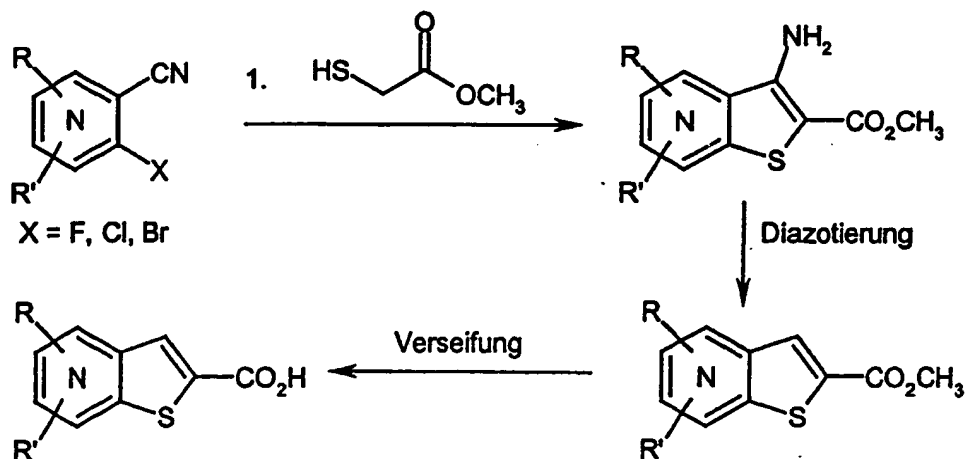
20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', Katritzki et al., Hrsg.; Elsevier, 1996).

So können beispielsweise substituierte Benzothiophen-2-carbonsäuren aus entsprechend substituierten 2-Halogenbenzaldehyden durch Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester (siehe z.B. A.J. Bridges, A. Lee, E.C. Maduakor, Schwartz, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7499) und anschließende Verseifung des Esters erhalten werden (Syntheschema 1):

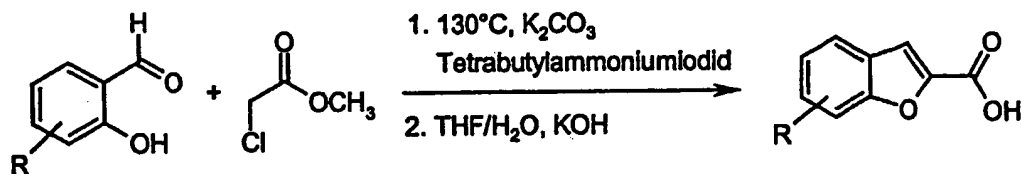
Syntheschema 1:

- 5 Zur Synthese der entsprechenden Pyrido-Derivate ist ausgehend von 2-Halogenbenzonitrilen eine Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester zu den 3-Aminobenzothiophen-2-carbonsäureestern möglich (Syntheschema 2). Die Aminofunktion kann durch Diazotierung entfernt werden. Schließlich wird der Ester zur Zielverbindung verseift:

10

Syntheschema 2:

Substituierte Benzofuran-2-carbonsäuren sind z.B. gemäß D. Bogdal, M. Warzala, *Tetrahedron* 2000, 56, 8769 zugänglich (Syntheschema 3):

Syntheschema 3:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie zeichnen sich als Liganden, insbesondere Agonisten am $\alpha 7$ -nAChR aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als $\alpha 7$ -nAChR-Agonisten eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit,

Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.

20 Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [3 H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen

25

Der [3 H]-Methyllycaconitine-Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. (*Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690) beschriebenen Methode.

30

Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10 % w/v) (0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), 0.01 % (w/v) NaN₃, pH 7.4, 4°C) bei 600 rpm in einem Glashomogenisator

homogenisiert. Das Homogenat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Dieses Pellet wird als P2-Fraktion bezeichnet.

Das P2-Pellet wird zweimal mit Bindungspuffer gewaschen (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, pH 7.4) und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

Die P2-Membranen werden in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250 µl (Membranproteinmenge 0.1 - 0.5 mg) für 2.5 h bei 21°C inkubiert in der Gegenwart von 1-5 nM [³H]-Methyllycaconitine, 0.1 % (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz. Die unspezifische Bindung wird bestimmt durch Inkubation in der Gegenwart von 1 µM α-Bungarotoxin oder 100 µM Nikotin oder 10 µM MLA (Methyllycaconitine).

Die Inkubation wird beendet durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na₂HPO₄, 5 mM KH₂PO₄, 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3 % (v/v) Polyethyleneimin (PEI) eingelegt waren. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden in Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC₅₀-Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [³H]Methyllycaconitine wird die Dissoziationskonstante der Testsubstanz K_i bestimmt [$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$].

Anstelle von [³H]-Methyllycaconitine können auch andere α7-nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [¹²⁵I]-α-Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

5 **Tabelle A**

Beispiel	K _i (nM)
19	42,0
35	3,7
36	63,0
37	80,0
42	37,0
46	58,0
48	75,0
51	3,9
58	3,1
59	20,0
62	50,0
64	20,0
65	55,0
68	2,0
73	2,8
74	22,0
76	6,7
77	20,0
78	80,0
80	31,0
88	28,0

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

2. Objekt-Wiedererkennungstest

5

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

10

Der Test wird wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al., *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136).

15

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleich stark inspektieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass

20

25

30

die Ratte das neue Objekt länger inspektiert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

3. Sozialer Wiedererkennungstest:

5

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnis-verbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die Zeit gemessen, die das adulte Tier das juvenile Tier untersucht (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. anogenitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das juvenile Tier herausgenommen und das adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das adulte Testtier mit Testsubstanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Behandlung kann das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst werden. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trials 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Verbindungen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Verbindungen der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0.1 bis 99.5 Gew.-%, bevorzugt von 0.5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

5

Neben den Verbindungen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

15

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0.5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

20

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-

25

lösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

30

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

- 5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten
- 10 Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd ₂ (dba) ₃	Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0)
RT	Raumtemperatur, 20 °C
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tris	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan

- 28 -

LC-MS Methode A:**Gerätetyp MS:** Micromass Quattro LCZ

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC: HP 1100

UV-Detektor DAD: 208-400 nm

Ofentemp.: 40°C

Säule: Symmetry C 18

50 mm x 2.1 mm; 3.5 µm

Gradient:	Zeit (min)	A: %	B: %	Fluss
				(ml/min)
	0.00	10.0	90.0	0.50
	4.00	90.0	10.0	0.50
	6.00	90.0	10.0	0.50
	6.10	10.0	90.0	1.00
	7.50	10.0	90.0	0.50

A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure**B:** Wasser + 0.1% Ameisensäure**LC-MS Methode B:****Gerätetyp MS:** Finnigan MAT 900S

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC: TSP: P4000, AS3000, UV3000HR

UV-Detektor 3000HR: 210 nm

Ofentemp.: 70°C

Säule: Symmetry C 18 150 mm x 2.1 mm; 5 µm**Lieferfirma:** Waters

- 29 -

Gradient:	Zeit (min)	A: %	B: %	C: %	Fluss (ml/min)
	0	2	49	49	0.9
	2.5	95	2.5	2.5	1.2
	5	95	2.5	2.5	1.2
	5.5	2	49	49	1.2
	6.5	2	49	49	1.2
	7	2	49	49	0.9

A: Acetonitril

B: Wasser + 0.6 g/l 35%-ige Salzsäure

C: Wasser

LC-MS Methode C:

Gerätetyp MS: Micromass Platform LCZ

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC: HP 1100

UV-Detektor DAD: 208-400 nm

Ofentemp.: 40°C

Säule: Symmetry C 18

50 mm x 2.1 mm; 3.5 µm

Gradient:	Zeit (min)	A: %	B: %	Fluss (ml/min)
	0.00	10.0	90.0	0.50
	4.00	90.0	10.0	0.50
	6.00	90.0	10.0	0.50
	6.10	10.0	90.0	1.00
	7.50	10.0	90.0	0.50

A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure

B: Wasser + 0.1% Ameisensäure

LC-MS Methode D:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

LC-MS Methode E:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Uptisphere HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

LC-MS Methode F:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

LC-MS Methode G:

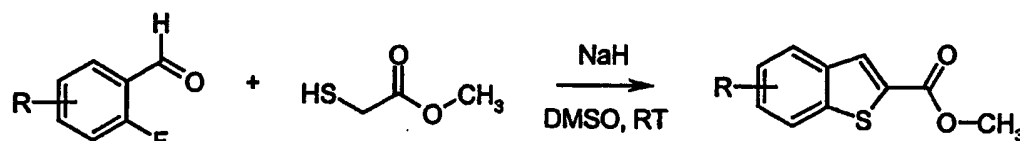
Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% A → 2.0 min 40% A → 4.5 min 90% A → 5.5 min 90% A; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

HPLC-Methode H:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l H₂O, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen:

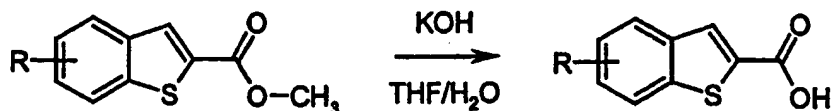
10 Allgemeines Reaktionsschema für die Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylestern:



15 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylestern:

Unter einer Argonatmosphäre werden 1.5 Äquivalente Natriumhydrid (60%-ig) in absolutem DMSO (0.60-1.26 molare Suspension) vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden langsam 1.1 Äquivalente Mercaptoessigsäuremethylester zur Reaktionsmischung hinzugetropft und man lässt bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (ca. 15 min.) bei Raumtemperatur rühren. 1.0 Äquivalente des entsprechenden Benzaldehydes werden in absolutem DMSO gelöst (1.60-3.36 molare Lösung) und bei Raumtemperatur zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur Beendigung der Reaktion (ca. 5-10 min.) gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

Allgemeines Reaktionsschema für die Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuren:



5

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuren:

Der entsprechende 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylester wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen THF und 2 N Kaliumhydroxid-Lösung versetzt (0.28-0.47 M Lösung). Man lässt die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht
 10 rühren. Im Vakuum wird das THF entfernt und die wässrige Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

15

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Amid-Knüpfung zwischen 3-Chinuklidinamin und 2-Benzothiophen- bzw. 2-Benzofurancarbonsäuren (Variante A):

1.5 eq. des entsprechenden enantiomeren 3-Chinuklidinamin-Hydrochlorids werden zusammen mit 1 eq. der Carbonsäure und 1.5 eq. HATU bei 0°C in DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 1.5 eq. N,N-Diisopropylethylamin wird 30 min. gerührt. Es werden weitere 4 eq. N,N-Diisopropylethylamin zugegeben und bei RT über Nacht
 20 nach-gerührt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch.

25

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Amid-Knüpfung zwischen 3-Chinuklidinamin und 2-Benzothiophen- bzw. 2-Benzofurancarbonsäuren (Variante B):

1.0 eq. des entsprechenden enantiomeren 3-Chinuklidinamin-Dihydrochlorids werden zusammen mit 1 eq. der Carbonsäure und 1.2 eq. HATU bei 0°C in DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 1.2 eq. N,N-Diisopropylethylamin wird 30 min. gerührt. Es werden weitere 2.4 eq. N,N-Diisopropylethylamin zugegeben und bei RT über Nacht nachgerührt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-Aminothienopyridin-2-carbonsäuremethylestern:

1.0 Äquivalente des entsprechenden Pyridin-Derivats werden in absolutem DMSO (0.93-0.96 M Lösung) gelöst und mit 2 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Nach
5 Zugabe von 1 Äquivalent Mercaptoessigsäuremethylester wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen und darin verrührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel Toluol / Essigsäureethylester 20:1 bis 5:1).

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Thienopyridin-2-carbonsäuremethylestern:

1.0 Äquivalente des entsprechenden 3-Aminothienopyridin-2-carbonsäuremethylesters werden in 75%-iger Schwefelsäure (0.33-0.36 M Lösung) unter Kühlung auf
15 -5°C vorgelegt. Eine Lösung von 3.2 Äquivalenten Natriumnitrit in Wasser (0.92-1.00 M Lösung) wird so langsam zur Reaktionsmischung hinzuge tropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 0°C steigt. Man lässt 45 min bei 0°C rühren. Danach werden 60-65 Äquivalente eisgekühlter 50%-iger Hypophosphorsäure ebenfalls so zur Reaktionsmischung getropft, dass die Temperatur nicht
20 über 0°C steigt. Man lässt eine Stunde bei -5°C rühren, bevor die Reaktionsmischung über Nacht in den Kühlschrank gestellt wird. Die Reaktionsmischung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigsäureethylester verdünnt und portionsweise bis zur basischen Reaktion mit Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Aufarbeitung wird anhand der nachfolgenden Beispiele beschrieben.

25

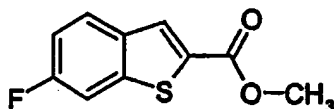
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Thienopyridin-2-carbonsäuren:

Der entsprechende Thienopyridin-2-carbonsäuremethylester wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen THF und 2 N Kaliumhydroxid-Lösung versetzt (0.22 M Lösung). Man lässt die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Die Reak-
30 tionsmischung wird mit Wasser verdünnt, zweimal mit Essigsäureethylester ge-

waschen und mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Die Aufarbeitung wird anhand der nachfolgenden Beispiele beschrieben.

Beispiel 1A

5 6-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



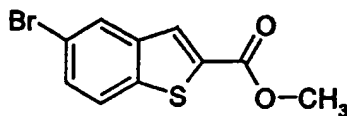
10 Ausgehend von 2.00 g (14.07 mmol) 2,4-Difluorbenzaldehyd werden mit 0.84 g (21.11 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 1.64 g (15.48 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 1.99 g des gewünschten Produktes erhalten. Es wird in einer Reinheit erhalten, die eine weitere Umsetzung ermöglicht, und wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

MS (EIpos): $m/z = 210$ (M)⁺.

15

Beispiel 2A

5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



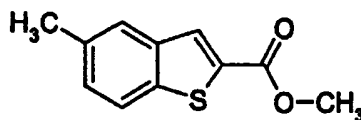
20

Ausgehend von 1.62 g (8.00 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd werden mit 0.48 g (12.00 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 0.93 g (8.80 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 1.53 g (71% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode A): $R_t = 4.80$ min.

25 MS (EIpos): $m/z = 272$ (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.07$ - 7.92 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 3.95 (s, 3H).

Beispiel 3A**5-Methyl-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester**

5

Ausgehend von 2.32 g (16.78 mmol) 2-Fluor-5-methylbenzaldehyd werden mit 1.01 g (25.17 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 1.96 g (18.46 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 1.96 g (57% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode C): $R_t = 4.68$ min.

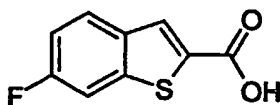
10

MS (EIpos): $m/z = 206$ (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.99$ (s, 1H), 7.79-7.64 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 1H), 3.94 (s, 3H).

Beispiel 4A

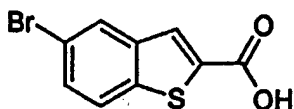
15

6-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure

20

Ausgehend von 1.99 g (9.46 mmol) 6-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 1.43 g des gewünschten Produktes erhalten. Es wird in einer Reinheit erhalten, die eine weitere Umsetzung ermöglicht, und wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

MS (EIpos): $m/z = 196$ (M)⁺.

Beispiel 5A**5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

5

Ausgehend von 1.53 g (5.64 mmol) 5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure-methylester werden 1.31 g (90% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

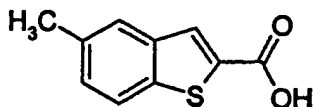
HPLC (Methode H): $R_t = 4.50$ min.

MS (ESI^{neg}): $m/z = 255$ (M-H)⁻

10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.01$ (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H).

Beispiel 6A**5-Methyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15

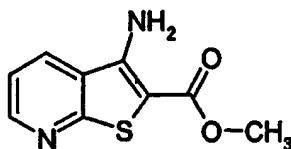


Ausgehend von 1.96 g (9.49 mmol) 5-Methyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-methylester werden 1.46 g (80% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

20 HPLC (Methode H): $R_t = 4.38$ min.

MS (DCI): $m/z = 210$ (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.09$ (s, 1H), 7.65-7.83 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).

Beispiel 7A**3-Aminothieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester**

5

Ausgehend von 0.92 g (6.51 mmol) 2-Chlornicotinsäurenitril werden mit 1.37 g (13.53 mmol) Triethylamin und 0.72 g (6.77 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 0.22 g (16% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

HPLC (Methode H): $R_t = 3.56$ min.

10

MS (ESIpos): $m/z = 209$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.76-8.62$ (m, 1H), 7.99-7.87 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 5.91 (br. s, 2H), 3.91 (s, 3H).

Beispiel 8A

15

3-Aminothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester

20

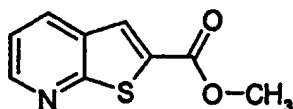
Ausgehend von 2.00 g (14.43 mmol) 2-Chlor-2-pyridincarbonitril werden mit 3.03 g (30.02 mmol) Triethylamin und 1.59 g (15.01 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 2.47 g (81% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode A): $R_t = 3.4$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 209$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.67-8.58$ (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 6.22 (br. s, 2H), 3.92 (s, 3H).

25

Beispiel 9A**Thieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester**

5

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift; zur Aufarbeitung wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und zweimal mit Wasser und dreimal mit Essigsäureethylester ausgewaschen. Die organische Phase des erhaltenen Filtrats wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Ausgehend von 0.22 g (1.07 mmol) 3-Aminothieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester werden mit 0.24 g (3.41 mmol) Natriumnitrit 84 mg (41% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

10

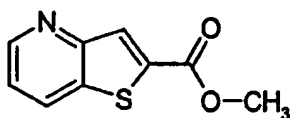
LC-MS (Methode A): $R_t = 3.34$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 194$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.82$ -8.66 (m, 1H), 8.53-8.38 (m, 1H), 8.23 (s, 1H),

15

7.63-7.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

Beispiel 10A**Thieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester**

20

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift; zur Aufarbeitung wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Wasser, Essigsäureethylester und THF ausgewaschen. Die organischen Phasen der erhaltenen Filtrate werden abgetrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Ausgehend von 2.40 g (11.53 mmol) 3-Aminothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester werden mit

25

- 39 -

2.54 g (36.88 mmol) Natriumnitrit 0.12 g (5% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode C): $R_t = 3.18$ min.

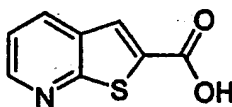
MS (ESIpos): $m/z = 194$ (M+H)⁺

5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.83$ -8.76 (m, 1H), 8.63-8.56 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

Beispiel 11A

Thieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäure

10



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift; zur Aufarbeitung wird die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausgehend von 84 mg (0.43 mmol) Thieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester werden 49 mg (63% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

15

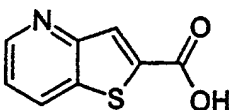
LC-MS (Methode C): $R_t = 2.46$ min.

20 MS (ESIpos): $m/z = 180$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.76$ (br. s, 1H), 8.80-8.63 (m, 1H), 8.50-8.34 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 1H).

Beispiel 12A

25 Thieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäure



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift; zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser und Acetonitril gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausgehend von 115 mg (0.60 mmol) Thieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester werden 77 mg (72% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

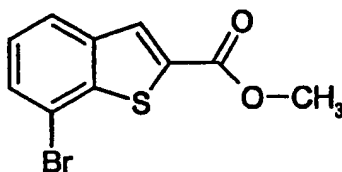
HPLC (Methode H): $R_t = 2.08$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 180$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 8.63$ (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H).

Beispiel 13A

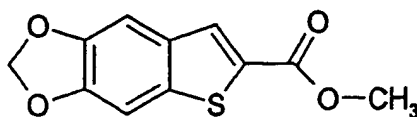
7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 27.8 g (137.1 mmol) 3-Brom-2-fluorbenzaldehyd werden mit 8.2 g (205.7 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 16.0 g (150.9 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 20.57 g eines Gemisches aus der Titelverbindung und der korrespondierenden Säure (ca. 1:1) erhalten.

Beispiel 14A

Methyl thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carboxylat



Ausgehend von 3.0 g (13.1 mmol) 6-Brompiperonal werden mit 0.79 g (19.7 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 1.53 g (14.4 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 732 mg (18.5% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

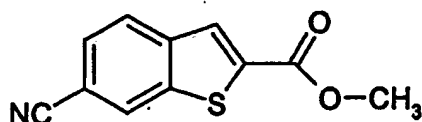
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 4.6 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 237 (M+H)⁺

Beispiel 15A

10 6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester

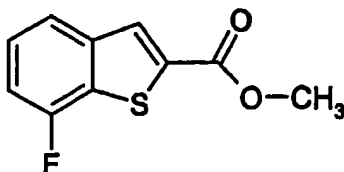


15 4.08 g (23.2 mmol) 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd, 2.46 g (23.2 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester und 6.46 ml (46.4 mmol) Triethylamin werden in 12.3 ml DMSO für 2.5 h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 400 ml Eiswasser gegeben. Nach der Zugabe von 4 ml Essigsäure wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 4.19 g (83.2% d.Th.) der Titelverbindung.

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.73 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 4.4 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 218 (M+H)⁺

Beispiel 16A**7-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester**

5

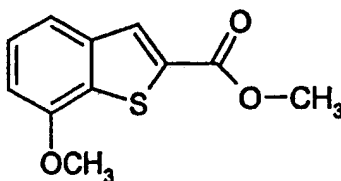
Ausgehend von 5.0 g (35.2 mmol) 2,3-Difluorbenzaldehyd werden mit 2.11 g (52.8 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 4.11 g (38.7 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 3.30 g (44.6% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.33 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H) ppm.

10

HPLC: R_t = 4.7 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 228 (M+NH₄)⁺

Beispiel 17A**7-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester**

15

Zu einer Lösung von 600 mg (3.31 mmol) 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd in 8 ml DMF werden 550 mg (3.97 mmol) Kaliumcarbonat und 350 mg (3.31 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester zugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 4 h auf 70°C erwärmt. Nach Abkühlen wird Wasser hinzugefügt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 387 mg (45.7% d.Th.) der Titelverbindung.

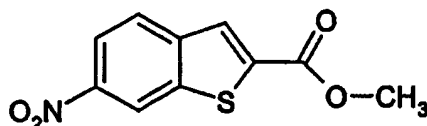
20

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.21 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 240 (M+NH₄)⁺

5 **Beispiel 18A**

6-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



10 24.8 g (126.7 mmol) 2,4-Dinitrobenzaldehyd, 13.4 g (126.7 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester und 35.3 ml (253.3 mmol) Triethylamin werden in 74.5 ml DMSO für 1 h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 250 ml Eiswasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 16.1 g (53.6% d.Th.) der Titel-
15 verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.80 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm.

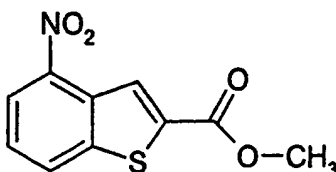
HPLC: R_t = 4.7 min (Methode H)

MS (ESIpos): *m/z* = 255 (M+NH₄)⁺

20

Beispiel 19A

4-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



25

1.0 g (5.10 mmol) 2,6-Dinitrobenzaldehyd, 0.54 g (5.10 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester und 1.42 ml (10.20 mmol) Triethylamin werden in 3 ml DMSO für

- 44 -

3.5 h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 100 ml Eiswasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.10 g (88.7% d.Th.) der Titelverbindung.

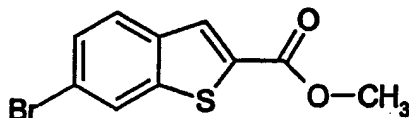
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.63 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 4.6 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 238 (M+NH₄)⁺

Beispiel 20A

10 6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 6.54 g (32.2 mmol) 4-Brom-2-fluorbenzaldehyd werden mit 1.93 g (48.3 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 3.76 g (35.5 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 4.06 g (46.4% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

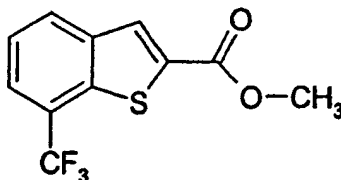
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 5.3 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 270 (M⁺), 288 (M+NH₄)⁺

Beispiel 21A

25 7-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 5.0 g (26.0 mmol) 2-Fluor-3-trifluormethylbenzaldehyd werden mit 1.56 g (39.0 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 3.0 g (28.6 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 5.4 g (79.7% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

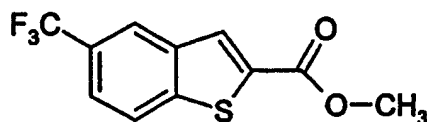
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.40 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 5.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 260 (M⁺)

Beispiel 22A

10 5-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



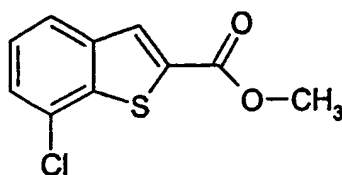
Ausgehend von 4.28 g (22.3 mmol) 2-Fluor-5-trifluormethylbenzaldehyd werden mit 1.34 g (33.4 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 2.6 g (24.5 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 4.93 g (80.0% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.48 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 3.93 (s, 3H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 260 (M⁺)

Beispiel 23A

20 7-Chlor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



- 46 -

Ausgehend von 1.0 g (6.31 mmol) 2-Fluor-3-chlorbenzaldehyd werden mit 0.38 g (9.46 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 0.74 g (6.94 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 1.04 g (72.3% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

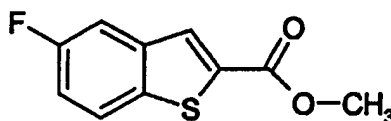
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.34 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 4.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 227 (M+H)⁺

Beispiel 24A

10 5-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



15 Ausgehend von 5.0 g (35.2 mmol) 2,5-Difluorbenzaldehyd werden mit 2.11 g (52.78 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 4.11 g (38.7 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 1.1 g (14.3% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

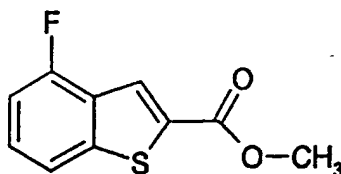
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 4.8 min (Methode H)

20 MS (ESIpos): m/z = 210 (M⁺)

Beispiel 25A

4-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



25

Ausgehend von 5.0 g (35.2 mmol) 2,6-Difluorbenzaldehyd werden mit 2.11 g (52.8 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 4.11 g (38.7 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 5.61 g (72.8% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

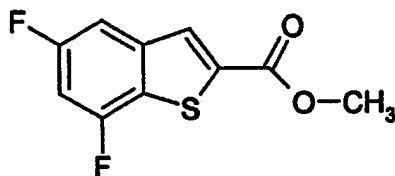
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.59 (ddd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 210 (M⁺)

Beispiel 26A

5,7-Difluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester

10



Ausgehend von 3.94 g (24.6 mmol) 2,3,5-Trifluorbenzaldehyd werden mit 1.48 g (36.9 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 2.88 g (27.1 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 3.58 g (56% d.Th.) der Titelverbindung in einer Reinheit von 89% erhalten. Umkristallisation aus Methanol ergibt das Produkt in einer Reinheit von 97%.

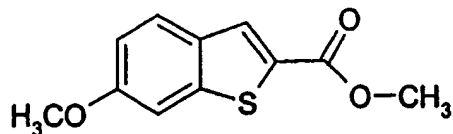
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.28 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.61 (m, 1H), 3.93 (s, 3H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 228 (M⁺)

Beispiel 27A

6-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester

25



- 48 -

Ausgehend von 2.5 g (16.2 mmol) 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd werden mit 0.97 g (24.3 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 1.89 g (17.8 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 3.05 g (84.7% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

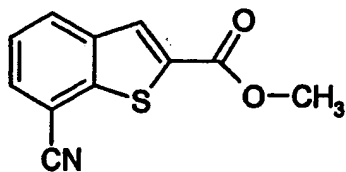
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 4.7 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 223 (M+H)⁺, 240 (M+NH₄)⁺

Beispiel 28A

10 6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester

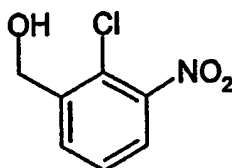


Ausgehend von 2.5 g (15.1 mmol) 2-Chlor-3-cyanobenzaldehyd wird entsprechend
15 der allgemeinen Versuchsvorschrift mit 0.90 g (22.7 mmol) Natriumhydrid (60%-ig)
und 1.76 g (16.6 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester umgesetzt. Das erhaltene
Reaktionsprodukt wird zunächst an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt
(Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1), dann in 30 ml Pyridin gelöst und mit
650 µl (8.4 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Es wird 2 h bei 80°C gerührt.
20 Nach dem Abkühlen wird mit Essigsäureethylester versetzt, zweimal mit 1 N Salz-
säure und einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat
getrocknet, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.63 g (49.9%
d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.40 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 4.3 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 218 (M+H)⁺

Beispiel 29A**(2-Chlor-3-nitrophenyl)methanol**

5

10.0 g (49.61 mmol) 2-Chlor-3-nitrobenzoesäure werden in 50 ml THF vorgelegt. Unter Eiskühlung versetzt man mit 104 ml 1 M Boran-THF-Komplex und läßt über Nacht bei RT nachrühren. Bei 0°C wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert. Nach beendeter Gasentwicklung wird mit 500 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit insgesamt 500 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase

10

wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Schließlich wird das Solvens unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 9.20 g (98% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.89 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 5.70 (t, 1H), 4.67 (d,

15

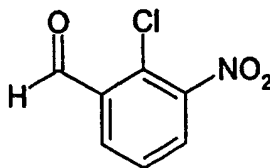
2H).

HPLC: R_t = 3.53 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 205 (M+NH₄)⁺

Beispiel 30A

20

2-Chlor-3-nitrobenzaldehyd

9.2 g (49.05 mmol) (2-Chlor-3-nitrophenyl)methanol und 13.2 g (151.8 mmol)

25

aktiviertes Mangan(IV)oxid werden in 50 ml Chloroform für 20 h unter Rückfluß

- 50 -

erhitzt. Es wird über Kieselgur filtriert, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Die erhaltene Titelverbindung wird direkt weiter umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.34 (s, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.79 (t, 1H) ppm.

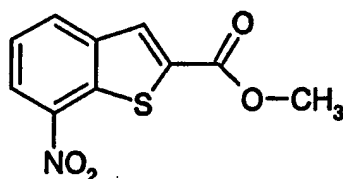
5 HPLC: R_t = 3.76 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 185 (M) $^+$

Beispiel 31A

7-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester

10



Ausgehend von 3.04 g (16.4 mmol) 2-Chlor-3-nitrobenzaldehyd werden mit 0.98 g (24.6 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 2.09 g (19.7 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 3.68 g (85% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.60 (dd, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm.

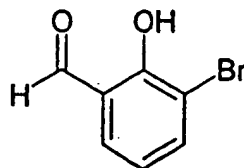
HPLC: R_t = 4.6 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 255 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

20

Beispiel 32A

3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd



25

- 51 -

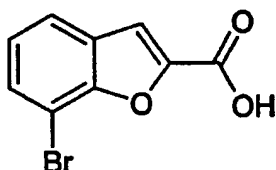
20 g (115.6 mmol) 4-Brom-2-hydroxybenzaldehyd werden zusammen mit 16.84 g (176.9 mmol) Magnesiumchlorid in 500 ml wasserfreiem Acetonitril vorgelegt. Es werden 41.9 ml (300.6 mmol) Triethylamin zugegeben und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0°C gekühlt und mit 300 ml 2 N Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit insgesamt 600 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit 200 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 24 g (64% d.Th.) der Titelverbindung isoliert und ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

HPLC: $R_t = 4.25$ min (Methode H)

MS (ESIpos): $m/z = 201$ (M)⁺

Beispiel 33A

7-Brom-1-benzofuran-2-carbonsäure



10 g (49.75 mmol) 3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd und 1.84 g (4.97 mmol) Tetra-N-butylammoniumiodid werden zusammen mit 27.5 g (199.0 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat vorgelegt. Es werden 24.3 g (223.86 mmol) Chloressigsäuremethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf 130°C erhitzt und anschließend mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Es werden 100 ml THF und 16.75 g (298.5 mmol) Kaliumhydroxid in 100 ml Wasser zugegeben und anschließend 4 h bei 40°C gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Das Produkt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Toluol/Essigsäureethylester/Essigsäure 40:10:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste

- 52 -

im Hochvakuum entfernt. Eine Feinreinigung erfolgt durch präparative HPLC. Es werden 303 mg (2.5% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

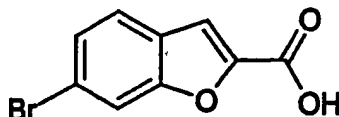
HPLC: $R_t = 4.16$ min (Methode H)

MS (ESIpos): $m/z = 258$ ($M+NH_4$)⁺

5

Beispiel 34A

6-Brom-1-benzofuran-2-carbonsäure



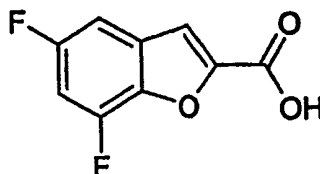
10

8.0 g (39.8 mmol) 4-Brom-2-hydroxybenzaldehyd und 1.47 g (3.98 mmol) Tetra-N-butylammoniumiodid werden zusammen mit 22 g (159.19 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat vorgelegt. Es werden 9.07 g (83.57 mmol) Chloressigsäuremethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf 130°C erhitzt und anschließend
15 mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Es werden 100 ml THF und 13.4 g (238.8 mmol) Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser zugegeben und anschließend über Nacht bei RT geführt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Das Produkt wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Zur Feinreinigung wird über Kieselgel 60 (Laufmittel:
20 Toluol → Toluol/Essigsäure 50:1 → Toluol/Essigsäureethylester/Essigsäure 35:5:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 3.8 g (40% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): $\delta = 7.91$ (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H) ppm.

HPLC: $R_t = 4.1$ min (Methode H)

25 MS (ESIpos): $m/z = 258$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 35A**5,7-Difluor-1-benzofuran-2-carbonsäure**

5

Stufe a):

1.0 g (7.69 mmol) 2,4-Difluorophenol wird in 6 ml TFA vorgelegt. 2.16 g (15.37 mmol) Hexamethylentetramin werden portionsweise innerhalb von 30 min. zugegeben. Anschließend wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Bei RT wird mit 9 ml Wasser und 4.5 ml 50%-iger Schwefelsäure versetzt. Nach 2 h bei RT wird das Reaktionsgemisch zweimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit 1 N Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

15 LC-MS (Methode D): $R_t = 3.5$ min.MS (ESI^{neg}): $m/z = 157$ (M-H)⁻**Stufe b):**

Das Rohprodukt aus der vorigen Umsetzung und 0.28 g (0.77 mmol) Tetra-N-butylammoniumiodid werden zusammen mit 4.25 g (30.76 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat vorgelegt. Es werden 1.75 g (16.15 mmol) Chloressigsäuremethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf 130°C erhitzt und anschließend mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Es werden 27 ml THF, 2.59 g (46.14 mmol) Kaliumhydroxid und 27 ml Wasser zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Es wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck am Rotations-

25

- 54 -

verdampfer entfernt. Es wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethylester/Essigsäure 35:5:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 235 mg (15% d.Th. über beide Stufen) der Titelverbindung isoliert.

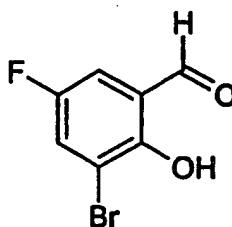
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 7.57 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.08 (dt, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 3.91 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 216 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

10 **Beispiel 36A**

3-Brom-5-fluor-2-hydroxybenzaldehyd



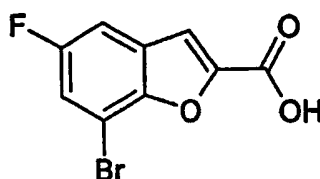
15 1.0 g (5.24 mmol) 2-Brom-4-fluorphenol werden in 4 ml TFA vorgelegt. 1.47 g (10.47 mmol) Hexamethylentetramin werden portionsweise innerhalb von 20 min. zugegeben. Anschließend wird 28 h unter Rückfluß erhitzt. Bei RT wird mit 6 ml Wasser und 3 ml 50%-iger Schwefelsäure versetzt. Nach 2 h bei RT wird das Reaktionsgemisch zweimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die ver-

20 einigten organischen Phasen werden viermal mit 1 N Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 11.32 (s, 1H, br), 7.66-7.45 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H) ppm.

25 LC-MS (Methode D): R_t = 4.2 min.

MS (ESI $^-$): m/z = 217 (M-H) $^-$

Beispiel 37A**7-Brom-5-fluor-1-benzofuran-2-carbonsäure**

5

Stufe a):

1.0 g (5.24 mmol) 2-Brom-4-fluorphenol werden in 4.0 ml Trifluoressigsäure vorgelegt. Es werden portionsweise innerhalb von 20 min. 1.47 g (10.47 mmol) Hexamethylentetraamin zugegeben. Anschließend wird 28 h unter Rückfluß erhitzt. Bei RT werden 6 ml Wasser und 3 ml 50%-ige Schwefelsäure zugegeben. Nach 2 h wird zweimal mit insgesamt 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit 1 N Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

15

Stufe b):

Das Rohprodukt aus der vorigen Umsetzung und 0.19 g (0.52 mmol) Tetra-N-butylammoniumiodid werden zusammen mit 2.9 g (20.96 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat vorgelegt. Es werden 1.19 g (11.0 mmol) Chloressigsäuremethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf 130°C erhitzt und anschließend mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Es werden 18 ml THF, 1.76 g (31.44 mmol) Kaliumhydroxid und 18 ml Wasser zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Es wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer

25

- 56 -

entfernt. Es wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Toluol/Essigsäure 40:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 257 mg (19% d.Th. über beide Stufen) der Titelverbindung isoliert.

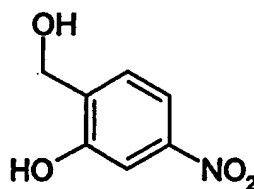
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 7.60 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, H).

HPLC: R_t = 4.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 276 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel 38A

10 2-(Hydroxymethyl)-5-nitrophenol

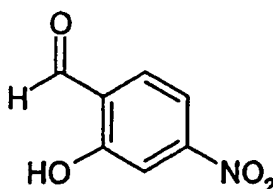


15 10.0 g (54.6 mmol) 4-Nitrosalicylsäure werden in 100 ml THF vorgelegt. Unter Eiskühlung versetzt man mit 109 ml 1 M Boran-THF-Komplex und läßt über Nacht bei RT nachrühren. Es wird eingeeengt und der Niederschlag abgesaugt. Der Feststoff wird in Essigsäureethylester gelöst und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum wird die Titelverbindung direkt weiter umgesetzt.

20 MS (ESIpos): m/z = 169 (M^+)

Beispiel 39A

2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd



25

6.0 g (35.5 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-5-nitrophenol und 3.1 g (35.5 mmol) aktiviertes Mangan(IV)oxid werden in 100 ml Chloroform für 20 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird über Kieselgur filtriert, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

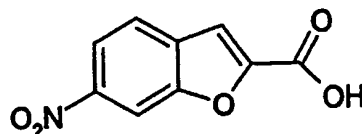
5 Die Titelverbindung wird direkt weiter umgesetzt.

MS (ESIpos): $m/z = 167$ (M^+)

Beispiel 40A

6-Nitro-1-benzofuran-2-carbonsäure

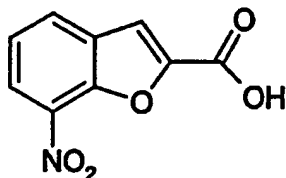
10



5.8 g (34.7 mmol) 2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd, 1.28 g (3.5 mmol) Tetra-N-butylammoniumiodid und 19.2 g (138.8 mmol) Kaliumcarbonat werden vermischt, mit 15 7.9 g (72.9 mmol) Chloressigsäuremethylester versetzt und für 12 h auf 130°C erhitzt. Es werden 100 ml THF hinzugefügt und unter Eiskühlung 11.7 g (208.2 mmol) Kaliumhydroxid zugegeben. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wird 20 h bei RT gerührt. Der pH-Wert wird mittels konz. Salzsäure auf pH 0 eingestellt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Zugabe von Kieselgel wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittelgradient: Toluol bis Toluol/Methanol/Eisessig 35:5:1). Nach Einengen der Produktfraktionen und Trocknen im Vakuum erhält man 1.31 g (18.2% d.Th.) der Titelverbindung.

20 HPLC: $R_t = 3.8$ min (Methode H)

25 MS (ESIpos): $m/z = 225$ ($M+NH_4^+$)

Beispiel 41A**7-Nitro-1-benzofuran-2-carbonsäure**

5

3.0 g (17.9 mmol) 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyd, 0.66 g (1.80 mmol) Tetra-N-butylammoniumiodid und 9.92 g (71.81 mmol) Kaliumcarbonat werden vermischt, mit 4.09 g (37.7 mmol) Chloressigsäuremethylester versetzt und für 4 h auf 130°C erhitzt. Es werden 35 ml THF hinzugefügt und unter Eiskühlung 6.04 g (107.71 mmol) Kaliumhydroxid zugegeben. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wird 20 h bei RT gerührt. Der pH-Wert wird mittels konz. Salzsäure auf pH 0 eingestellt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Zugabe von Kieselgel wird eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittelgradient: Toluol bis 15 Toluol/Methanol/Eisessig 35:5:1). Nach Einengen der Produktfraktionen und Trocknen im Vakuum erhält man 2.00 g (54% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.0 (s, 1H, br), 8.36 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (t, 1H) ppm.

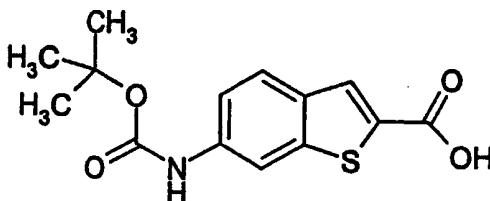
HPLC: R_t = 3.7 min (Methode H)

20 LC-MS (Methode G): R_t = 2.52 min., m/z = 208 (M+H)⁺

MS (ESIpos): m/z = 208 (M+H)⁺

Beispiel 42A

6-[[tert.-Butoxycarbonyl]amino]-1-benzothiophen-2-carbonsäure



5

Zu 2.5 ml (2.59 mmol) einer auf 0°C gekühlten 1 M Natriumhexamethyldisilazan-Lösung in Tetrahydrofuran werden 200 mg (1.04 mmol) 6-Amino-1-benzothiophen-2-carbonsäure gegeben. Bei RT wird 15 Minuten nachgeführt. 271.1 mg (1.24 mmol) Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester (Boc₂O) werden hinzugefügt. Man läßt für weitere 2 h bei RT rühren, engt den Kolbeninhalt im Vakuum ein, verteilt den Rückstand zwischen 10%-iger Zitronensäurelösung und Essigsäureethylester und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 15 mg (5% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.33 (s, 1H, br), 9.70 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H) ppm.

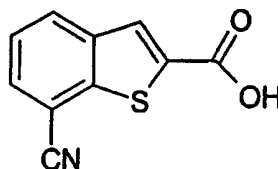
HPLC: R_t = 4.4 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 311 (M+NH₄)⁺

20

Beispiel 43A

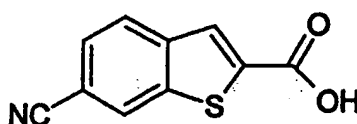
7-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäure



Ausgehend von 1.6 g (7.36 mmol) 7-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 1.5 g eines Edukt/Produkt-Gemisches erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter verwendet wird.

5 **Beispiel 44A**

6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäure



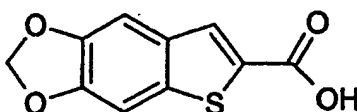
10 Ausgehend von 0.6 g (2.76 mmol) 6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 0.49 g (61.6% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

HPLC: $R_t = 3.9$ min (Methode H)

MS (ESIpos): $m/z = 222$ ($M+H$)⁺

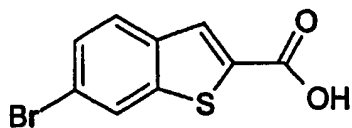
15 **Beispiel 45A**

Thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carbonsäure



20 Ausgehend von 700 mg (2.3 mmol) Methyl thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carboxylat werden 513 mg (50% d.Th.) eines Edukt/Produkt-Gemisches erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter verwendet wird.

HPLC: $R_t = 3.9$ min (Methode H)

Beispiel 46A**6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

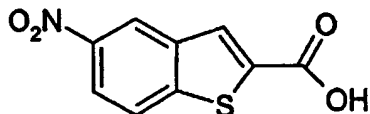
5

Ausgehend von 4.0 g (14.8 mmol) 6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethyl-
ester werden 3.55 g (93.5% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.48 (s, 1H, br), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H),
7.96 (d, 1H), 7.63 (m, 1H) ppm.

10

HPLC: R_t = 4.5 min (Methode H)

Beispiel 47A**5-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15

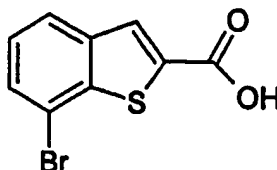
Ausgehend von 1.10 g (4.39 mmol) 5-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethyl-
ester werden 0.93 g (94.8% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.88 (s, 1H, br), 8.98 (s, 1H), 8.38-8.25 (m,
3H) ppm.

20

HPLC: R_t = 3.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 241 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel 48A**7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

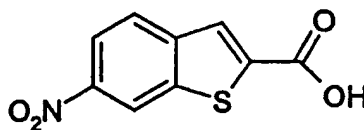
5

Ausgehend von 10.0 g (36.9 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 8.99 g (91.0% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.76 (s, 1H, br), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H) ppm.

10

HPLC: R_t = 4.4 min (Methode H)

Beispiel 49A**6-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15

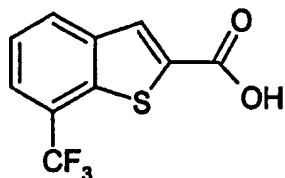
Ausgehend von 16 g (67.4 mmol) 6-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 15.0 g (99.9% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.91 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.69 (s, 1H) ppm.

20

HPLC: R_t = 4.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 241 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel 50A**7-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

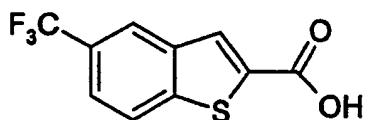
5

Ausgehend von 4.2 g (16.2 mmol) 7-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 3.89 g (97.8% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.88 (s, 1H, br), 8.35 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H) ppm.

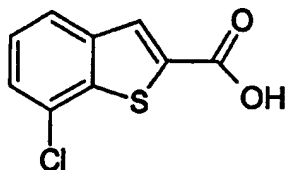
10 HPLC: R_t = 4.4 min (Methode H)MS (ESIpos): m/z = 247 (M+H)⁺**Beispiel 51A****5-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15



Ausgehend von 4.28 g (18.5 mmol) 5-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 3.62 g (79.4% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.78 (s, 1H, br), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, 1H) ppm.HPLC: R_t = 4.5 min (Methode H)MS (ESIpos): m/z = 246 (M⁺)

Beispiel 52A**7-Chlor-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

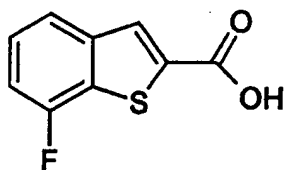
5

Ausgehend von 500 mg (2.21 mmol) 7-Chlor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 391.6 mg (82.7% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.78 (s, 1H, br), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H) ppm.

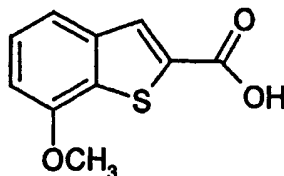
10 HPLC: R_t = 4.2 min (Methode H)MS (ESIpos): *m/z* = 212 (M⁺)**Beispiel 53A****7-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15



Ausgehend von 3.27 g (15.6 mmol) 7-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 3.05 g (100% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 1H) ppm.HPLC: R_t = 4.1 min (Methode H)MS (ESIpos): *m/z* = 214 (M+NH₄)⁺

Beispiel 54A**7-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

5

Ausgehend von 300 mg (1.35 mmol) 7-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 257.8 mg (85.3% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.52 (s, 1H, br), 8.10 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H) ppm.

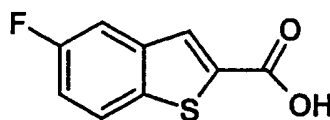
10

HPLC: R_t = 4.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 226 (M+NH₄)⁺

Beispiel 55A**5-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15



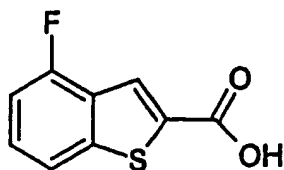
Ausgehend von 1.0 g (4.76 mmol) 5-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 865 mg (92.7% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

20

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.98 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.29 (ddd, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 4.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 196 (M⁺)

Beispiel 56A**4-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

5

Ausgehend von 3.0 g (14.3 mmol) 4-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 2.66 g (91.1% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.78 (s, 1H, br), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (ddd, 1H), 7.29 (dd, 1H) ppm.

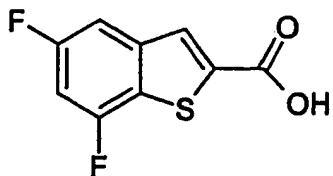
10

HPLC: R_t = 4.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 196 (M^+)

Beispiel 57A**5,7-Difluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15



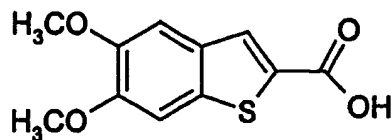
Ausgehend von 2.4 g (10.5 mmol) 5,7-Difluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 2.1 g (93.1% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.88 (s, 1H, br), 8.17 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.56 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 3.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 214 (M^+)

Beispiel 58A**5,6-Dimethoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

5

Ausgehend von 1.0 g (2.97 mmol) 5,6-Dimethoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 0.77 g (99% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.17 (s, 1H, br), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) ppm.

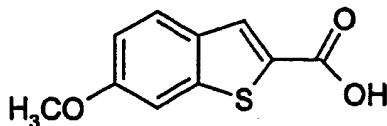
10

HPLC: R_t = 3.7 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 239 (M⁺), 256 (M+NH₄)⁺

Beispiel 59A**6-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15



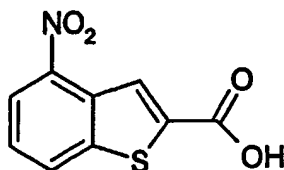
Ausgehend von 2.52 g (11.34 mmol) 6-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 2.26 g (95.7% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

20

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.29 (s, 1H, br), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm.

HPLC: R_t = 3.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 209 (M+H⁺), 226 (M+NH₄)⁺

Beispiel 60A**4-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

5

Ausgehend von 1.0 g (4.22 mmol) 4-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 0.89 g (94.1% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.08 (m, 1H, br), 8.58 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H) ppm.

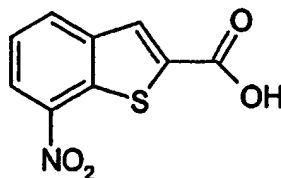
10

HPLC: R_t = 4.0 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 241 (M+NH₄)⁺

Beispiel 61A**7-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

15



Ausgehend von 3.6 g (13.7 mmol) 7-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 3.08 g (99.5% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

20

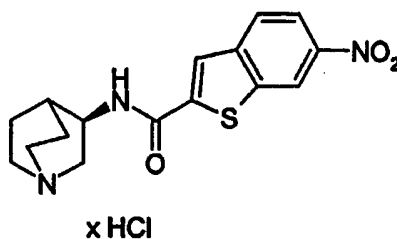
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.79 (s, 1H, br), 8.58 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 4.0 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 241 (M+NH₄)⁺

Beispiel 62A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

290 mg (1.30 mmol) 6-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 258.7 mg (1.30 mmol) R-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 592.8 mg (1.56 mmol) HATU, 604.5 mg (4.68 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der
10 allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, mit 1 N Salzsäure versetzt, anschließend eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 297 mg (62.1% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.95 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.52-3.22 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 1H),
15 2.11 (m, 2H), 1.97 (m, 1H) ppm.

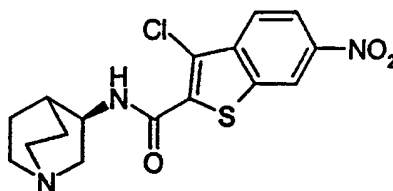
HPLC: R_t = 3.8 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 332 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 63A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-chlor-6-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid



- 70 -

427 mg (1.66 mmol) 3-Chlor-6-nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 300 mg (1.51 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 687.4 mg (1.81 mmol) HATU, 701 mg (5.43 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 4.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Es werden 20 ml Methanol und 4 g Dowex
5 WX2-200 zugesetzt und 1 h bei RT gerührt. Man filtriert und wäscht sukzessive mit Wasser, Methanol, Methanol/Trifluoressigsäure 9:1 und Methanol/Trifluoressigsäure 1:1. Nach Eindampfen des Filtrats erhält man 270 mg (49% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.24 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.70-3.22 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.97-2.44 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.39 (m, 1H) ppm.

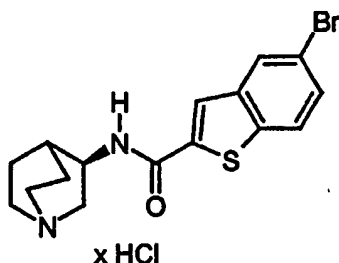
HPLC: *R*_t = 3.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): *m/z* = 366 (M+H)⁺ (freie Base).

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-

5 Hydrochlorid



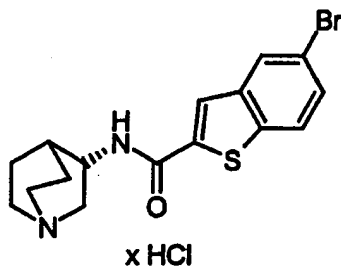
133.7 mg (0.52 mmol) 5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 155.4 mg
10 (0.78 mmol) (*R*)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 296.7 mg (0.78 mmol)
HATU, 369.8 mg (2.86 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden
gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante A) umgesetzt. Das
Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in
Acetonitril gelöst und mit einem Überschuß an 1 N Salusäure versetzt. Schließlich
15 wird das Solvens entfernt. Es werden 175 mg (84% d.Th.) der Titelverbindung
isoliert.

¹H-NMR (200.1 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.44 (br. s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.30-8.10 (m,
2H), 8.03 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 1H), 3.42-3.05 (m,
5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 3H) ppm.

20 LC-MS (Methode A): *R*_t = 2.63 min., MS (ESIpos): *m/z* = 365 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 2

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



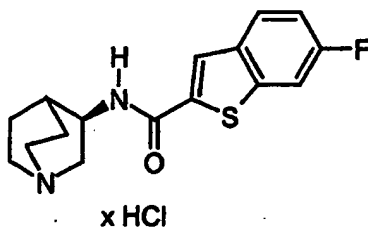
5

Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 174 mg (83% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 1 überein.

10

Beispiel 3

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



15

102.1 mg (0.52 mmol) 6-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 155.4 mg (0.78 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 296.7 mg (0.78 mmol) HATU, 369.8 mg (2.86 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante A) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in Acetonitril gelöst und

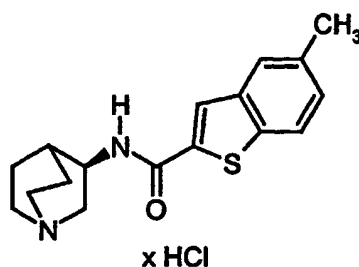
20

mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Schließlich wird das Solvens entfernt. Es werden 22 mg (14% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS (Methode B): $R_t = 1.22$ min., MS (ESIpos): $m/z = 305$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

5 Beispiel 4

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



10

100.0 mg (0.52 mmol) 5-Methyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 155.4 mg (0.78 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 296.7 mg (0.78 mmol) HATU, 369.8 mg (2.86 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante A) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in THF gelöst und mit einem Überschuss an 1 N Salzsäure versetzt. Schließlich wird das Solvens entfernt. Es werden 57 mg (36% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

15

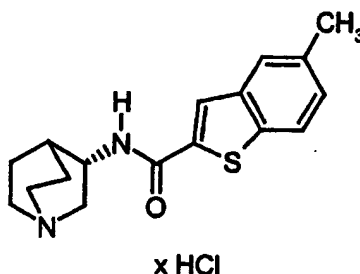
MS (ESIpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode A): $R_t = 2.50$ min., MS (ESIpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 5

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



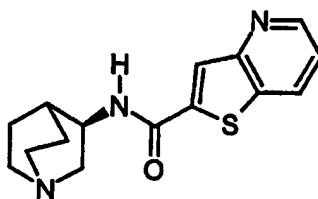
5

Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension, wie in Beispiel 4 beschrieben, mit *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 117 mg (75% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 4 überein.

10

Beispiel 6

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-2-carboxamid



15

35 mg (0.20 mmol) Thieno[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäure, 58.3 mg (0.29 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 111.4 mg (0.29 mmol) HATU, 138.8 mg (1.07 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante A) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt und anschließend über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:9:1) feingereinigt. Es werden 44 mg (78% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

20

- 75 -

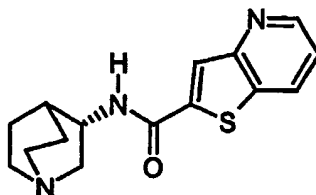
¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.74 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 288 (M+H)⁺ (freie Base)

5 LC-MS (Methode A): R_t = 0.39 min., MS (ESIpos): *m/z* = 288 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 7

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-2-carboxamid



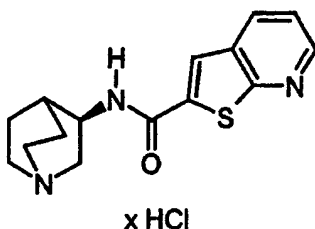
10

Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension, wie in Beispiel 6 beschrieben, mit *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 38 mg (68% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 6 überein.

15

Beispiel 8

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carboxamid-Hydrochlorid



20

45.0 mg (0.25 mmol) Thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäure, 75.0 mg (0.38 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 143.2 mg (0.38 mmol) HATU, 178.5 mg

(1.38 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante A) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 37 mg (51% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

5 $^1\text{H-NMR}$ (200.1 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.49 (br. s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 1H), 3.42-3.05 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 3H) ppm.

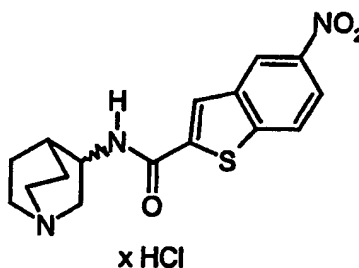
MS (ESIpos): m/z = 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (freie Base)

LC-MS (Methode A): R_t = 0.37 min., MS (ESIpos): m/z = 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (freie Base).

10

Beispiel 9

rac-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



15

Zu einer Lösung von 180 mg (0.81 mmol) 5-Nitrothiophen-2-carbonsäure und Diisopropylethylamin (0.8 ml) in 4 ml DMF werden bei RT zunächst 244 mg (0.76 mmol) TBTU und 104 mg (0.78 mmol) HOBt gegeben, anschließend werden 153 mg (0.77 mmol) 3-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid zugegeben. Das Gemisch wird 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird eingengt und in einer Mischung aus Chloroform und überschüssiger wässriger Natronlauge aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Chloroform nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 100:5:0.5 \rightarrow 100:20:2). Das erhaltene Produkt wird in THF

25

- 77 -

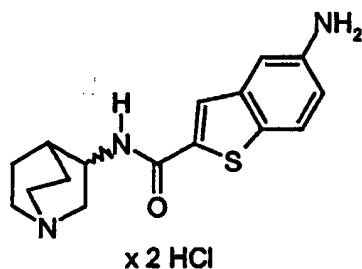
auf-genommen, mit überschüssigem HCl in Diethylether versetzt, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 136 mg (47% d.Th.) des Hydrochlorids.

$^1\text{H-NMR}$ (200.1 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.20 (br. s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40-8.20 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.42-3.15 (m, 4H), 2.28-2.05 (m, 2H), 2.00-1.65 (m, 3H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 332 (M+H) $^+$ (freie Base).

Beispiel 10

rac-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid

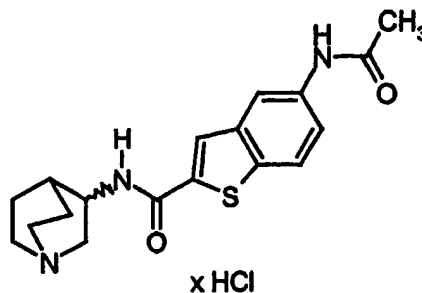


129 mg (0.35 mmol) *rac-N*-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in einer Mischung aus 5 ml Essigsäure und 3 ml Wasser gelöst. Es werden 114.7 mg (1.75 mmol) Zink zugegeben und 5 h bei RT nachgeführt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, vom Lösungsmittel befreit und in Dichlormethan aufgenommen. Die resultierende Lösung wird mit 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Solvens befreit. Der resultierende Feststoff wird in wenig THF gelöst und mit einem Überschuss an 1 N HCl in Diethylether versetzt. Schließlich wird das THF abdestilliert. Es werden 103 mg (80% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS (Methode A): R_t = 0.36 min., MS (ESIpos): m/z = 302 (M+H) $^+$ (freie Base).

Beispiel 11

rac-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-acetylamino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

41.0 mg (0.12 mmol) *rac-N*-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid werden zusammen mit 36.8 mg (0.36 mmol) Triethylamin in 1.5 ml DMF gelöst. Bei 0°C werden 14.3 mg (0.18 mmol) Acetylchlorid zugegeben und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 29 mg (63% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

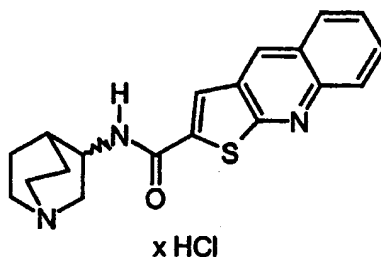
¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.55 (br. s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H) ppm.

15

LC-MS (Methode A): R_t = 1.22 min., MS (ESIpos): m/z = 344 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 12

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)thieno[2,3-b]chinolin-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

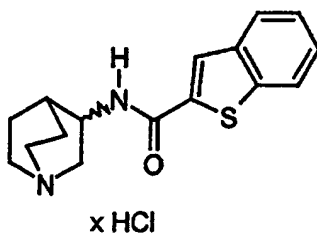
Analog der Vorschrift für die Verbindung aus Beispiel 9 werden ausgehend von 242 mg (1.05 mmol) Thieno[2,3-b]chinolin-2-carbonsäure [Lit.: B. Bhat et al., *Synthesis*, 673ff. (1984)] insgesamt 314 mg (83% d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300.1 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.50 (br. s, 1H), 9.45 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 3H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H) ppm.
MS (ESIpos): m/z = 338 ($M+H$)⁺ (freie Base).

15

Beispiel 13

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



20

Analog der Vorschrift für die Verbindung aus Beispiel 9 werden ausgehend von 326 mg (1.83 mmol) Benzothiophen-2-carbonsäure insgesamt 332 mg (56% d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

- 80 -

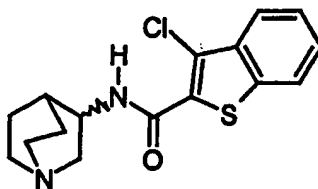
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 8.1 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 5H), 2.4-2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 287 (M+H)⁺ (freie Base).

5

Beispiel 14

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-chlor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

10

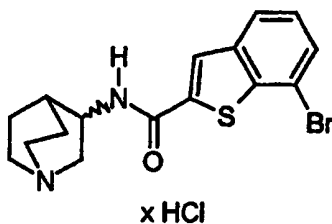
Analog der Vorschrift für die Verbindung aus Beispiel 9 werden ausgehend von 122 mg (0.57 mmol) 3-Chlorbenzothiophen-2-carbonsäure insgesamt 26 mg (13% d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 8.00 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 5H), 2.50 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 321 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 15

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

Analog der Vorschrift für die Verbindung aus Beispiel 9 werden ausgehend von 271 mg (1.05 mmol) 3-Chlorbenzothiophen-2-carbonsäure insgesamt 121 mg (29% d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

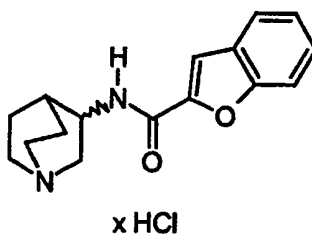
10 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 365 (M+H)⁺ (freie Base).

15

Beispiel 16

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



20

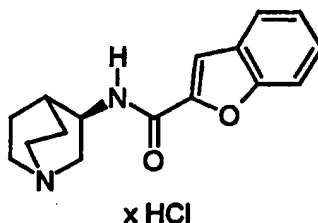
Analog der Vorschrift für die Verbindung aus Beispiel 9 werden ausgehend von 165 mg (0.91 mmol) Benzofuran-2-carbonsäure insgesamt 218 mg (78% d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 11.50 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H) ppm.

5 MS (ESIpos): m/z = 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (freie Base).

Beispiel 17

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



10

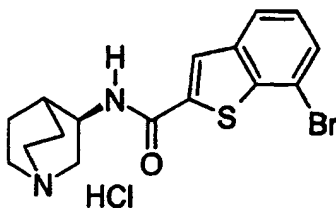
Analog der Vorschrift für die Verbindung aus Beispiel 16 wird durch entsprechende Umsetzung mit 3R-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid das entsprechende enantiomerenreine Produkt erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denjenigen von

15 Beispiel 16.

Beispiel 18

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-8-brombenzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

20

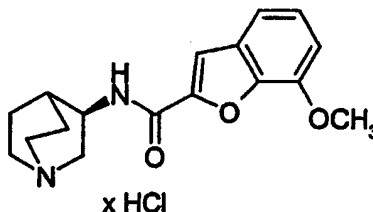


Analog der Vorschrift für die Verbindung aus Beispiel 15 wird durch entsprechende Umsetzung mit 3R-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid das entsprechende enantio-

merenreine Produkt erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denjenigen von Beispiel 15.

Beispiel 19

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-1-benzofuran-2-carboxamid-
5 Hydrochlorid



190 mg (0.98 mmol) 7-Methoxybenzofuran-2-carbonsäure, 200 mg (0.98 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 450 mg (1.18 mmol) HATU, 461 mg (3.54 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Anschließend wird das Produkt mit einem Überschuß 1 N Salzsäure versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 202 mg (61% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

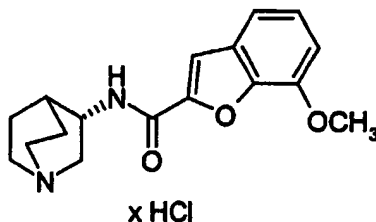
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.55 (s, 1H, br), 8.91 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36-7.22 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 4.43-4.29 (m, 1 H), 3.95 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H) ppm.

20 MS (ESIpos): *m/z* = 301 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): *R*_t = 2.80 min., *m/z* = 301 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 20

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

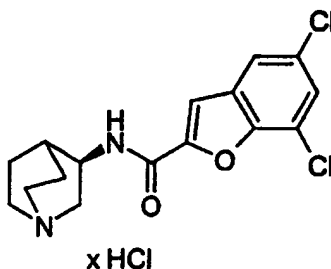
Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie in Beispiel 19, jedoch unter Verwendung von *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 180 mg (54% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 19 überein.

10

Beispiel 21

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5,7-dichlor-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

15



227 mg (0.98 mmol) 5,7-Dichlorbenzofuran-2-carbonsäure, 200 mg (0.98 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 449 mg (1.18 mmol) HATU, 458 mg (3.54 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Anschließend wird das Produkt mit einem

20

Überschuß 1 N Salzsäure versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 169 mg (46% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

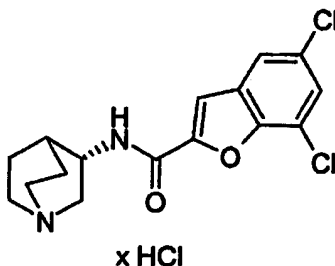
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.01 (s, 1H, br), 9.11 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 339 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): R_t = 3.21 min., *m/z* = 339 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 22

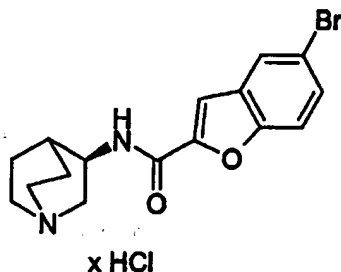
- 10 N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5,7-dichlor-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



- 15 Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie für die Verbindung aus Beispiel 21, jedoch unter Verwendung von S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 216 mg (58% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 21 überein.

Beispiel 23

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

240 mg (0.98 mmol) 5-Brombenzofuran-2-carbonsäure, 200 mg (0.98 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 450 mg (1.18 mmol) HATU, 460 mg (3.54 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der
10 allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Anschließend wird das Produkt mit einem Überschuß 1 N Salzsäure versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 202 mg (53% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

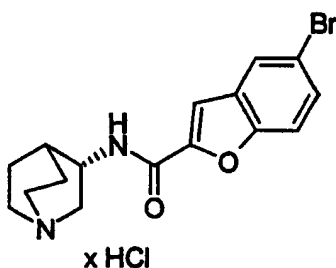
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.38 (s, 1H, br), 8.88 (d, 1H), 7.60 (s, 1H),
15 7.38-7.20 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 4.43-4.29 (m, 1 H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 349 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): *R_t* = 2.71 min., *m/z* = 349 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 24

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

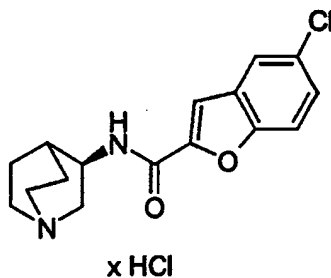
Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie für die Verbindung aus Beispiel 23, jedoch unter Verwendung von *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 277 mg (73% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 23 überein.

10

Beispiel 25

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chlor-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

15



20

190 mg (0.98 mmol) 5-Chlorbenzofuran-2-carbonsäure, 200 mg (0.98 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 450 mg (1.18 mmol) HATU, 460 mg (3.54 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird

durch präparative HPLC gereinigt. Anschließend wird das Produkt mit einem Überschuß 1 N Salzsäure versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 145 mg (43% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

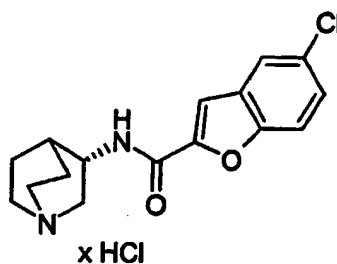
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.78 (s, 1H, br), 9.07 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 4.43-4.29 (m, 1 H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 305 (M+H)⁺

LC-MS (Methode D): R_t = 2.96 min., *m/z* = 305 (M+H)⁺ (freie Base).

10 Beispiel 26

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chlor-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



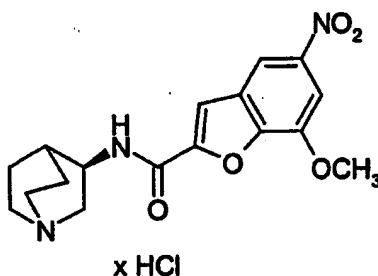
15

Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie für die Verbindung aus Beispiel 25, jedoch unter Verwendung von S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 100 mg (30% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 25 überein.

20

Beispiel 27

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-5-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

230 mg (0.98 mmol) 7-Methoxy-5-nitro-1-benzofuran-2-carbonsäure, 200 mg (0.98 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 450 mg (1.18 mmol) HATU, 460 mg (3.54 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Anschließend wird das Produkt mit einem Überschuß 1 N Salzsäure versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 127 mg (34% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.56 (s, 1H, br), 9.10 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.43-4.29 (m, 1 H), 4.10 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H) ppm.

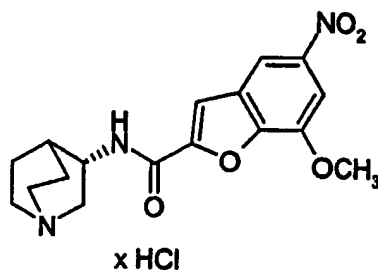
15

MS (ESIpos): *m/z* = 346 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): *R_t* = 3.16 min., *m/z* = 346 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 28

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-5-nitro-1-benzofuran-2-carbox-
amid-Hydrochlorid



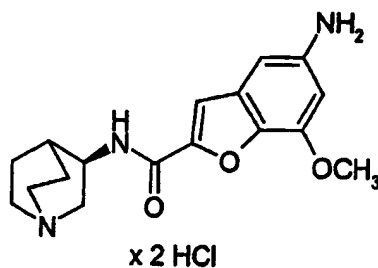
5

Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie für die
Verbindung aus Beispiel 27, jedoch unter Verwendung von *S*-3-Aminochinuklidin-
Dihydrochlorid. Es werden 83 mg (20% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die
10 analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 27
überein.

Beispiel 29

5-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-1-benzofuran-2-carbox-
amid-Dihydrochlorid

15



Zunächst wird N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-5-nitro-1-benzo-
furan-2-carboxamid-Hydrochlorid (120 mg, 0.31 mmol) in die freie Base überführt.
20 Dazu wird es in Essigsäureethylester aufgenommen und mit 30%-iger wässriger
Natronlauge versetzt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Essigsäureethylester

- 91 -

extrahiert. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Die freie Base wird in 3 ml Methanol gelöst. Es werden 120 mg (1.84 mmol) Ammoniumformiat zugegeben und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und mit Ethanol und Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 10:1 → Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 80:20:2) feingereinigt. Die freie Base wird mit einem Überschuß an 4 N HCl in Dioxan versetzt. Schließlich wird das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 25 mg (17% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

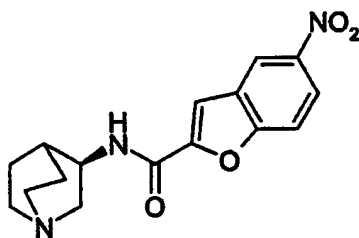
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.62 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 5H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 316 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): R_t = 0.43 min., *m/z* = 316 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 30

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid



1248 mg (6.03 mmol) 5-Nitrobenzofuran-2-carbonsäure, 1000 mg (5.02 mmol) (R)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 2291 mg (6.03 mmol) HATU, 2250 mg (18.08 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 15 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. DMF wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Reaktionsgemisch wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 40 min. lang gerührt. Der beladene Ionentauscher wird sechsmal mit je 100 ml Methanol

gewaschen. Anschließend wird mit Methanol/Triethylamin 99:1 bis 90:10 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird in 1 N wässriger Natronlauge aufgenommen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 1100 mg (69% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

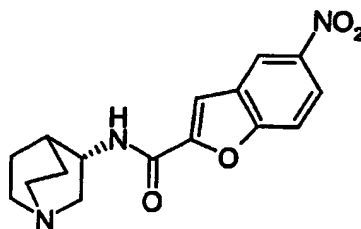
¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.67 (d, 1H), 8.36 (dd, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 316 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): R_t = 2.28 min., *m/z* = 316 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 31

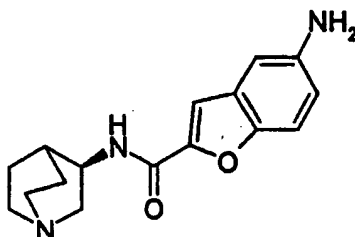
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid



187 mg (0.90 mmol) 5-Nitrobenzofuran-2-carbonsäure, 150 mg (0.75 mmol) (S)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (3.71 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Es werden 169.1 mg (70% d.Th.) der Titelverbindung erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 30 überein.

Beispiel 32

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-amino-1-benzofuran-2-carboxamid



5

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid (100 mg, 0.32 mmol) wird mit 2.0 ml (4 mmol) einer 2 M Zinn(II)chlorid-Lösung in DMF versetzt. Es wird über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit 1 N wässriger Natronlauge basisch gestellt. Die wässrige Phase wird sechsmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird dreimal mit je 30 ml

10

Methanol, dann mit Wasser/ Methanol 8:2, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol/Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 52 mg (58% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

20

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 7.35 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (dd, 3H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H) ppm.

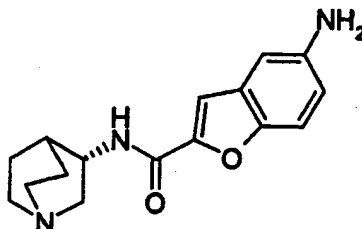
MS (ESIpos): *m/z* = 286 (M+H)⁺ (freie Base)

25

LC-MS (Methode D): *R_t* = 2.02 min., *m/z* = 286 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 33

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-amino-1-benzofuran-2-carboxamid



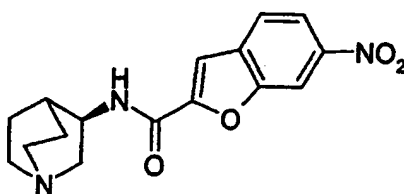
5

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid (135 mg, 0.32 mmol) wird mit 2.0 ml (4 mmol) einer 2 M Zinn(II)chlorid-Lösung in DMF versetzt und 18 h bei RT geführt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird dreimal mit je 30 ml Methanol, dann mit Wasser/Methanol 8:2, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol/Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohgemisch mit 20 ml 1 N wässriger Natronlauge versetzt. Die wässrige Phase wird sechsmal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer vom Solvens befreit. Es werden 100.7 mg (82% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 32 überein.

20

Beispiel 34

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid

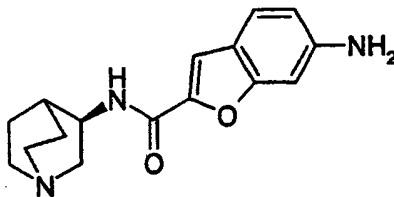


- 1040 mg (5.02 mmol) 6-Nitrobenzofuran-2-carbonsäure, 1000 mg (5.02 mmol) (R)-
3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 2290 mg (6.03 mmol) HATU, 2250 mg
(18.08 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 15 ml DMF werden gemäß der
5 allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. DMF wird unter reduziertem
Druck entfernt. Das Produkt wird in 100 ml 1 N wässriger Natronlauge
aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter
reduziertem Druck am Rotationsverdampfer vom Solvens befreit. Das
10 Reaktionsgemisch wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem
Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 40 min. lang gerührt. Der beladene
Ionentauscher wird sechsmal mit je 100 ml Methanol gewaschen. Anschließend wird
mit Methanol/Triethylamin 99:1 bis 90:10 eluiert. Das Solvens wird unter
reduziertem Druck entfernt. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden
15 1.75 g (99% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.
 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.45 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.56 (s,
1H), 7.05 (d, 1H), 4.35-4.18 (m, 1H), 3.1-2.82 (m, 5H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.98-1.53
(m, 5H) ppm.
MS (ESIpos): m/z = 316 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (freie Base)
20 HPLC: R_t = 3.6 min (Methode H)
LC-MS (Methode D): R_t = 2.62 min., m/z = 316 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (freie Base).

Beispiel 35

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-amino-1-benzofuran-2-carboxamid

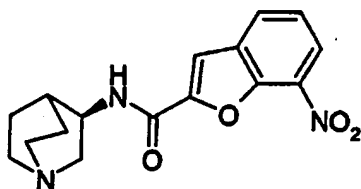
25



- N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid (1550 mg, 4.92 mmol) wird mit 15.0 ml (30 mmol) einer 2 M Zinn(II)chlorid-Lösung in DMF versetzt. Es wird über Nacht gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und
5 zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 1 h lang geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird mit Methanol, dann mit Wasser, DMF, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol/Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt
10 wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan/Triethylamin 100:1 → Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 100:1:1 → Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 90:10:1) gereinigt. Es werden 643 mg (46% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.
MS (ESIpos): $m/z = 286$ (M+H)⁺ (freie Base)
HPLC: $R_t = 2.6$ min (Methode H)
15 LC-MS (Methode G): $R_t = 1.62$ min., $m/z = 286$ (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 36

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid



20

- 1040 mg (5.02 mmol) 6-Nitrobenzofuran-2-carbonsäure, 1000 mg (5.02 mmol) (R)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 2290 mg (6.03 mmol) HATU, 2250 mg (18.08 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 9 ml DMF werden gemäß der
25 allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. DMF wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird in 100 ml 1 N wässriger Natronlauge aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden achtmal mit 1 N Natronlauge und einmal mit

gesättiger Kochsalz-Lösung gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer vom Solvens befreit. Es werden 1.34 g (79% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.35 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H) ppm.

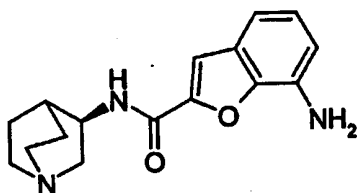
MS (ESIpos): m/z = 316 (M+H)⁺ (freie Base)

HPLC: R_t = 3.55 min (Methode H)

10 LC-MS (Methode E): R_t = 3.15 min., m/z = 316 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 37

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-amino-1-benzofuran-2-carboxamid



15

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid (1340 mg, 4.25 mmol) wird mit 6.0 ml (12 mmol) einer 2 M Zinn(II)chlorid-Lösung in DMF versetzt. Es wird über Nacht geführt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 1 h lang geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird mit Methanol, dann mit Wasser, wieder mit Methanol, mit DMF, wieder mit Methanol, mit THF, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan und schließlich nochmals mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol/Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 1200 mg (98% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

20

25

- 98 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.18 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.45 (br. s, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 4H), 1.98-1.77 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 1H) ppm.

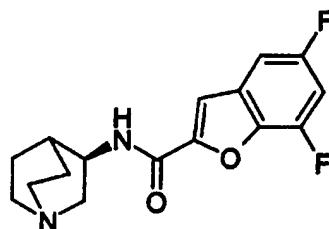
5 MS (ESIpos): *m/z* = 286 (M+H)⁺ (freie Base)

HPLC: R_t = 2.95 min (Methode H)

LC-MS (Methode E): R_t = 3.03 min., *m/z* = 286 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 38

10 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5,7-difluor-1-benzofuran-2-carboxamid



55 mg (0.28 mmol) 5,7-Difluor-1-benzofuran-2-carbonsäure, 50 mg (0.25 mmol)
15 (R)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 114.6 mg (0.3 mmol) HATU, 117 mg
(0.9 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der
allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. DMF wird unter reduziertem
Druck entfernt und das Rohprodukt in 1 N wässriger Natronlauge gelöst. Die
wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen
20 Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem
Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol
aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200)
etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird dreimal mit je 30 ml
Methanol, dann mit Wasser, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan und
25 schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Metha-
nol/Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am

Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 40 mg (52% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

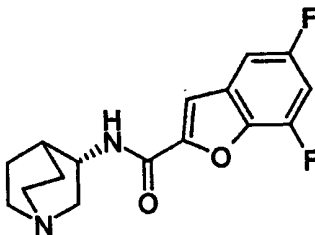
¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 7.58-7.55 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 307 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): R_t = 2.70 min., m/z = 307 (M+H)⁺ (freie Base).

10 Beispiel 39

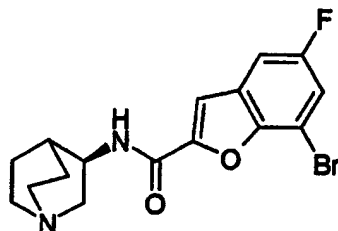
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5,7-difluor-1-benzofuran-2-carboxamid



15 Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie für die Verbindung aus Beispiel 38, jedoch unter Verwendung von *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 63 mg (82% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 38 überein.

Beispiel 40

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



5

143 mg (0.55 mmol) 5-Fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carbonsäure, 100 mg (0.50 mmol) (*R*)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 229.14 mg (0.6 mmol) HATU, 234 mg (1.81 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. DMF wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in 1 N wässrige Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert und mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird dreimal mit je 30 ml Methanol, dann mit Wasser, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol/Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 181 mg (98% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

10

15

20

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 7.59 (d, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H) ppm.

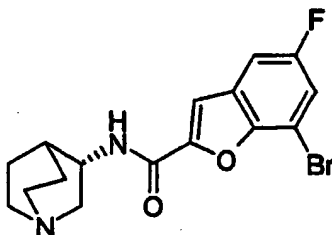
MS (ESIpos): *m/z* = 367 (M+H)⁺ (freie Base)

25

LC-MS (Methode D): *R_t* = 2.92 min., *m/z* = 367 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 41

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



5

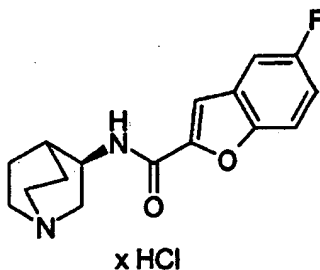
Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und mit der halben Menge an Edukt und Reagenzien wie für die Verbindung aus Beispiel 40, jedoch unter Verwendung von *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 115 mg (47% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 40 überein.

10

Beispiel 42

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

15



180 mg (1.00 mmol) 5-Fluor-1-benzofuran-2-carbonsäure, 200 mg (1.0 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 460 mg (1.2 mmol) HATU, 470 mg (3.62 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird präparative HPLC gereinigt. Das so gereinigte Produkt wird mit 1 N wässriger Natronlauge versetzt und

20

- 102 -

mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird in Methanol gelöst und mit einem Überschuß an 4 N HCl in Dioxan in das Hydrochlorid überführt. Es werden 256 mg (79% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

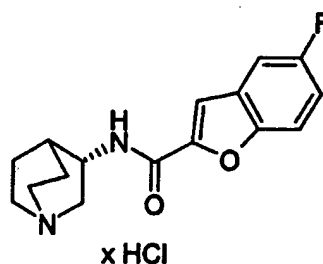
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.23 (s, 1H, br), 9.12 (d, 1H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.40-7.29 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 289 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): R_t = 1.4 min., *m/z* = 289 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 43

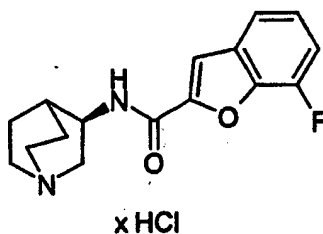
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie für die Verbindung aus Beispiel 42, jedoch unter Verwendung von *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 224 mg (69% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 42 überein.

Beispiel 44

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-fluor-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

130 mg (0.73 mmol) 7-Fluorbenzofuran-2-carbonsäure, 150 mg (0.73 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 330 mg (0.87 mmol) HATU, 340 mg (2.62 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der
10 allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Anschließend wird das Produkt mit einem Überschuß an 4 N HCl in Dioxan versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 116 mg (49% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

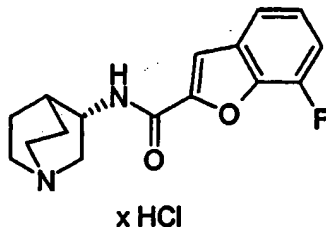
¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 7.67-7.53 (m, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 4.54-
15 4.46 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.53-3.29 (m, 1H), 3.53-3.29 (m, 4H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): *m/z* = 289 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode D): R_t = 2.50 min., *m/z* = 289 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 45

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-fluor-1-benzofuran-2-carboxamid-
Hydrochlorid



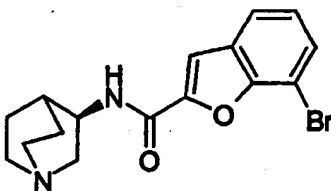
5

Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie für die Verbindung aus Beispiel 44, jedoch unter Verwendung von *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 115 mg (47% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die
10 analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 44 überein.

Beispiel 46

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid

15



300 mg (1.25 mmol) 7-Brombenzofuran-2-carbonsäure, 248 mg (1.25 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 568 mg (1.494 mmol) HATU, 579 mg
20 (4.48 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 30 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird mit DMF, Wasser, Methanol, Dichlormethan, Wasser, DMF und nochmals mit Methanol

gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol/Triethylamin 90:10 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das vorgereinigte Produkt wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 320 mg (74% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): 8.41 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 1H) ppm.

HPLC: $R_t = 3.80$ min (Methode H)

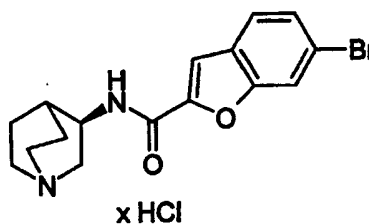
10 MS (ESIpos): $m/z = 349$ ($M+H$)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode G): $R_t = 2.67$ min., $m/z = 349$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

Beispiel 47

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-

15 Hydrochlorid



20 3.8 g (15.77 mmol) 6-Brombenzofuran-2-carbonsäure, 3.14 g (15.77 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 7.19 g (18.92 mmol) HATU, 7.34 g (56.76 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 50 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscherharz (Dowex WX2-200) etwa 20 min. lang geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird

25 sukzessive mit Methanol, Dichlormethan und erneut mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol/ Triethylamin 90:10 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Schließlich werden letzte

Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 5.14 g (85% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Für die Analytik wird eine kleine Menge des Produkts mittels 4 N HCl in Dioxan in das Hydrochlorid überführt.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.55 (s, 1H, br), 9.22 (d, 1H), 8.05 (s, 1H),
5 7.75-7.55 (m, 3H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-
2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 3.9 min (Methode H)

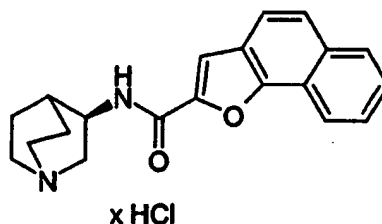
MS (ESIpos): *m/z* = 349 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode G): R_t = 1.49 min., *m/z* = 349 (M+H)⁺ (freie Base).

10

Beispiel 48

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]naphtho[1,2-b]furan-2-carboxamid-
Hydrochlorid



15

210 mg (0.98 mmol) Naphtho[1,2-b]furan-2-carbonsäure, 200 mg (0.98 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 450 mg (1.18 mmol) HATU, 460 mg (3.54 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der
20 allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch durch präparative HPLC gereinigt. Anschließend wird das Produkt mit einem Überschuss an 1 N wässriger Salzsäure versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 74 mg (21% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

- 107 -

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.60 (s, 1H, br), 9.04 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.74-7.56 (m, 2H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H) ppm.

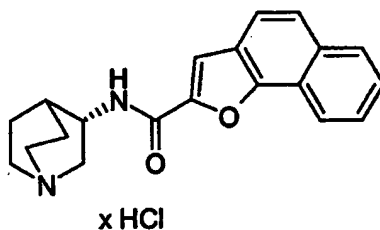
5 MS (ESIpos): m/z = 321 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (freie Base)

LC-MS (Methode D): R_t = 3.10 min., m/z = 321 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (freie Base).

Beispiel 49

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]naphtho[1,2-b]furan-2-carboxamid-

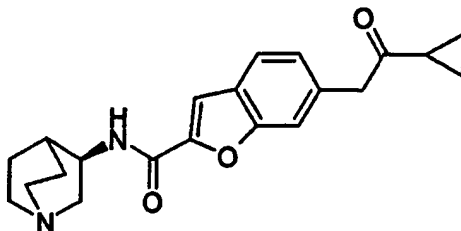
10 Hydrochlorid



15 Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension wie für die Verbindung aus Beispiel 48, jedoch unter Verwendung von *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 300 mg (85% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 48 überein.

Beispiel 50

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-cyclopropyl-2-oxoethyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



5

150 mg (0.43 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid, 27 mg (0.04 mmol) rac-BINAP, 45 mg (0.47 mmol) Natrium-tert.-butylat und 20 mg (0.02 mmol) Tris(benzylidenaceton)dipalladium werden im Hochvakuum 1 h lang getrocknet. Unter Argonatmosphäre werden 2 ml Dioxan zugegeben. Es werden 72 mg (0.86 mmol) Methylcyclopropylketon zugetropft und über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 75 mg (50% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

15

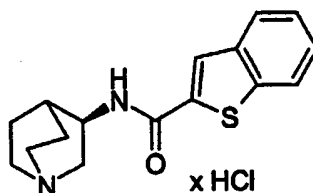
¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 7.62-7.49 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.53-3.24 (m, 5H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.20-2.04 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.01-0.87 (m, 4H) ppm.

HPLC: R_t = 3.7 min (Methode H)

20 MS (ESIpos): m/z = 353 (M+H)⁺.

Beispiel 51

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



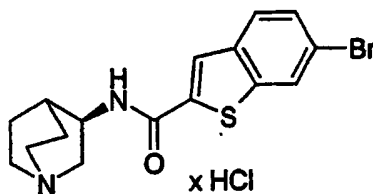
5

322.2 mg (1.81 mmol) Benzothiophen-2-carbonsäure, 300.0 mg (1.51 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 687.4 mg (1.81 mmol) HATU, 701.1 mg (5.43 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus Methanol und 1 N wässriger Salzsäure gelöst und anschließend eingengt. Man erhält 67 mg (13.8% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats (Beispiel 13) überein.

15

Beispiel 52

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



20

900.0 mg (3.50 mmol) 4-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 697.0 mg (3.50 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 1597.1 mg (4.20 mmol) HATU, 1628.7 mg (12.60 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 8.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch

- 110 -

wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus 4 M HCl in Dioxan und 1 N wässriger Salzsäure gelöst und anschließend eingeeengt. Die Umkristallisation aus Methanol/Ethanol (1:10) ergibt 594 mg (42.1% d.Th.) der Titelverbindung.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.81 (s, 1H, br), 8.76 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.51-2.93 (m, 6H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 1H) ppm.

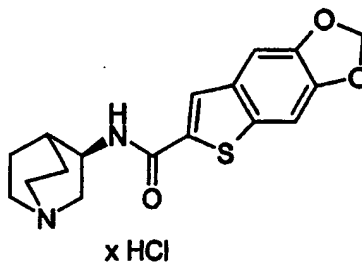
HPLC: R_t = 4.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 366 (M, $^{81}\text{Br}^+$), 364 (M, $^{79}\text{Br}^+$) (freie Base).

10

Beispiel 53

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carboxamid-Hydrochlorid



15

122.8 mg (ca. 0.55 mmol) eines 1:1-Gemisches aus Methyl thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carboxylat und Thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carbonsäure, 100 mg (0.50 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 229.1 mg (0.60 mmol) HATU, 233.7 mg (1.81 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß

20 der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 29 mg (15.8% d.Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.18 (s, 1H, br), 8.87 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.90-3.55 (m, 2H), 3.43-3.12 (m, 5H), 2.20 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H) ppm.

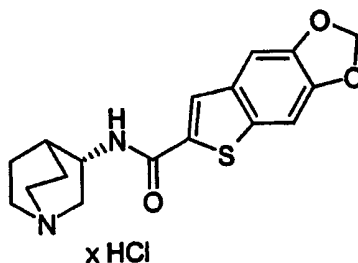
HPLC: R_t = 3.7 min (Methode H)

5 MS (ESIpos): m/z = 331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (freie Base).

Beispiel 54

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carboxamid-Hydrochlorid

10



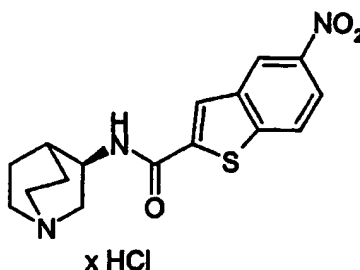
122.8 mg (ca. 0.55 mmol) eines 1:1-Gemisches aus Methyl thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carboxylat und Thieno[2,3-f][1,3]benzodioxol-6-carbonsäure, 100 mg (0.50 mmol) S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 229.1 mg (0.60 mmol) HATU, 233.7 mg (1.81 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 46 mg (25% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 53 überein.

15

20

Beispiel 55

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

420 mg (1.88 mmol) 5-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 374.7 mg (1.88 mmol) R-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 858.6 mg (2.26 mmol) HATU, 875.5 mg (6.78 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Der entstandene Niederschlag wird in 1 N HCl in Diethylether suspendiert, abfiltriert, zweimal mit Dichlormethan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 523 mg (75.6% d.Th.) der Titelverbindung.

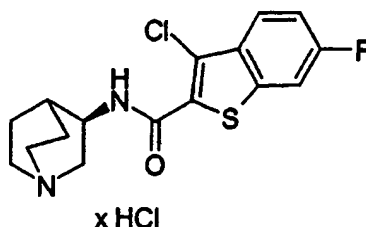
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.45 (s, 1H, br), 9.43 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.23 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 1H) ppm.

15

MS (ESIpos): m/z = 332 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 56

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-chlor-6-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



20

191.1 mg (0.83 mmol) 3-Chlor-6-fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg (0.75 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß
5 der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 223.3 mg (77.4% d.Th.) der Titelverbindung.

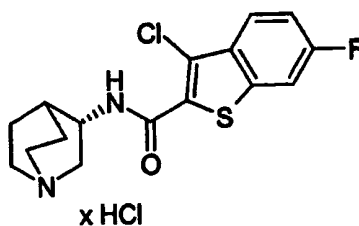
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.67 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.80-3.08 (m, 6H), 2.27 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.00-1.68 (m, 3H) ppm.

HPLC: *R*_t = 3.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): *m/z* = 339 (M+H)⁺ (freie Base).

15 Beispiel 57

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-chlor-6-fluor-1-benzothiophen-2-carbox-
amid-Hydrochlorid



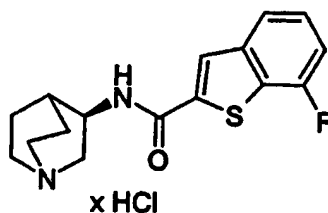
20

158 mg (0.69 mmol) 3-Chlor-6-fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 124 mg (0.62 mmol) *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 284.2 mg (0.75 mmol) HATU, 289.8 mg (2.24 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß
25 der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus 4 M HCl in Dioxan und Methanol gelöst und anschließend wieder eingengt. Man erhält

190.5 mg (81.5% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 56 überein.

Beispiel 58

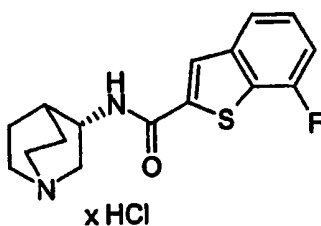
- 5 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



- 10 162.6 mg (0.83 mmol) 3-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg (0.75 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in 4 M HCl in Dioxan
- 15 gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 126.9 mg (48% d.Th.) der Titelverbindung.
- ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.84 (s, 1H, br), 9.11 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.78-3.14 (m, 6H), 2.28-2.03 (m, 2H), 1.99-1.66 (m, 3H) ppm.
- 20 HPLC: R_t = 3.9 min (Methode H)
- MS (ESIpos): *m/z* = 305 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 59

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

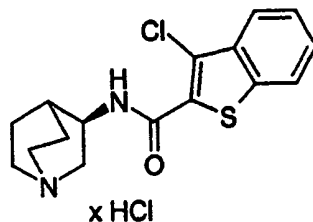
162.6 mg (0.83 mmol) 3-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg (0.75 mmol) *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 162.8 mg (63% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 58 überein.

15

Beispiel 60

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-chlor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

20

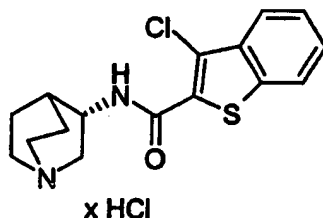


356.7 mg (1.68 mmol) 3-Chlor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 334 mg (1.68 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 765.3 mg (2.01 mmol) HATU, 780.5 mg

(6.04 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in 4 M HCl in Dioxan gelöst und anschließend wieder eingeengt. Man erhält 265 mg (44.2% d.Th.) der Titelver-
5 bindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats (Beispiel 14) überein.

Beispiel 61

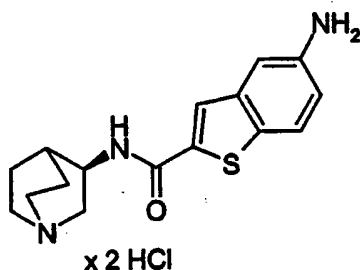
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-chlor-1-benzothiophen-2-carboxamid-
10 Hydrochlorid



254.2 mg (1.20 mmol) 3-Chlor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 238 mg (1.20 mmol)
15 S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 545.4 mg (1.43 mmol) HATU, 556.1 mg
(4.30 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der all-
gemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird
durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in 4 M HCl in Dioxan gelöst
und anschließend wieder eingeengt. Man erhält 213 mg (49.9% d.Th.) der
20 Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats (Beispiel
14) überein.

Beispiel 62

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



5

385.0 mg (1.05 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in 10 ml eines 1:1-Gemisches aus Essigsäure und Wasser suspendiert. Nach der Zugabe von 300.0 mg (4.59 mmol) Zink wird 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktion wird in 4 M HCl in Dioxan gelöst, im Vakuum eingeeengt und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 233 mg (59.5% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.99 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.43-3.19 (m, 5H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 1H) ppm.

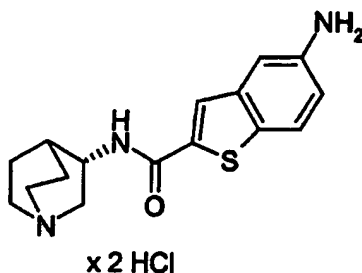
HPLC: R_t = 2.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 302 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 63

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



5

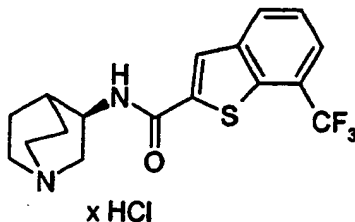
422 mg (1.15 mmol) N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in 10 ml eines 1:1-Gemisches aus Essigsäure und Wasser suspendiert. Nach der Zugabe von 300.0 mg (4.59 mmol) Zink wird 1 h bei RT geführt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktion wird in 4 M HCl in Dioxan gelöst, im Vakuum eingeeengt und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 203 mg (47.3% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 62 überein.

15

Beispiel 64

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

20



- 119 -

204.0 mg (0.83 mmol) 7-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg (0.75 mmol) *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 218.8 mg (74.3% d.Th.) der Titelverbindung.

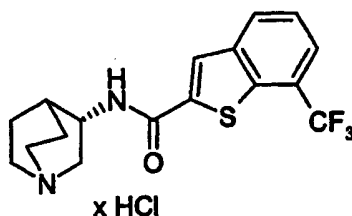
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.50 (s, 1H, br), 9.41 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 4.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): *m/z* = 355 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 65

15 N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

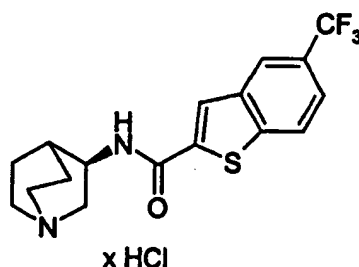


20 204.0 mg (0.83 mmol) 7-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg (0.75 mmol) *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 25 158.6 mg (53.9% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 64 überein.

Beispiel 66

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbox-
amid-Hydrochlorid

5



204.0 mg (0.83 mmol) 5-Trifluormethyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg
(0.75 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU,
10 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß
der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch
wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in 4 M HCl in Dioxan
gelöst, anschließend wieder eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält
89 mg (29% d.Th.) der Titelverbindung.

15 ¹H-NMR (400 MHz, D₂O + DMSO-*d*₆): δ = 8.36 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.80 (d, 1H),
4.46 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.76-3.52 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.22
(m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H) ppm.

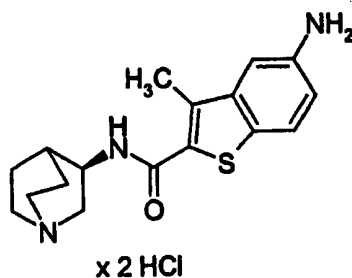
HPLC: *R*_t = 4.1 min (Methode H)

MS (ESIpos): *m/z* = 355 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 67

5-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-methyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



5

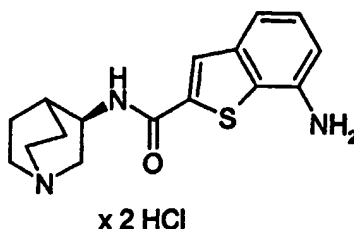
317 mg (0.83 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-methyl-5-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in 2 ml Essigsäure suspendiert. Nach der Zugabe von 300.0 mg (4.59 mmol) Zink wird 1 h bei RT geführt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktion wird in 4 M HCl in Dioxan gelöst, im Vakuum eingengt und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 154 mg (47.8% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.10 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.52-3.31 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.05 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 316 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 68

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



5

87 mg (0.22 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid, 47.1 mg (0.26 mmol) Benzophenonimin, 12.1 mg (0.02 mmol) *rac*-BINAP, 45.8 mg (0.48 mmol) Natrium-tert.-butylat und 6.0 mg (0.01 mmol) Pd₂(dba)₃ werden unter Argon in einen ausgeheizten Kolben gegeben. 1.5 ml Toluol werden hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf 80°C erhitzt. Nach 30 min. werden 0.5 ml THF und nach 6 h weitere 6.0 mg (0.01 mmol) Pd₂(dba)₃ hinzugefügt. Nach weiteren 6 h erfolgt eine Filtration (0.45 µm-Filter) und anschließende Reinigung mittels präparativer HPLC. Das entstandene Benzophenonimin-Addukt wird in einem 1:1-Gemisch aus THF und Methanol unter Zugabe von 20 Vol.-% 1 N Salzsäure gelöst. Nach 1 h bei RT wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Der entstandene Feststoff wird mit Acetonitril verrührt und abfiltriert. Nach Trocknung im Hochvakuum werden 17 mg (21% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): δ = 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52-3.30 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 1H) ppm.

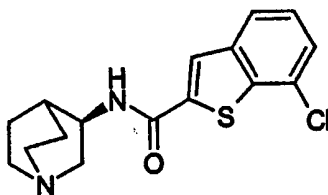
HPLC: R_t = 2.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 302 (M+H)⁺ (freie Base).

25

Beispiel 69

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-chlor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

5

176.2 mg (0.83 mmol) 7-Chlor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150 mg (0.75 mmol) R-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus 4 M HCl in Dioxan und Methanol gelöst und anschließend eingeeengt. Man erhält 175.2 mg (65.1% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.03 (s, 1H, br), 9.17 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.77-3.10 (m, 6H), 2.28-2.02 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 1H) ppm.

15

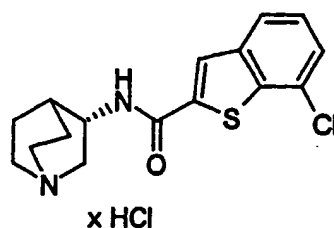
HPLC: R_t = 4.0 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 321 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 70

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-chlor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



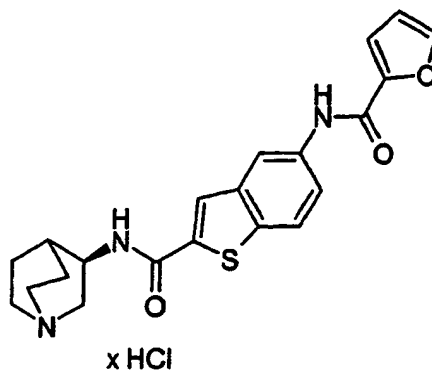
176.2 mg (0.83 mmol) 7-Chlor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150 mg (0.75 mmol) S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus 4 M HCl in Dioxan und Methanol gelöst und anschließend eingeeengt. Man erhält 231.9 mg (85.7% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 69 überein.

15

Beispiel 71

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-furoylamino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

20



30 mg (0.08 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid werden in 1 ml DMF gelöst und mit 33.5 µl (0.24 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 0°C werden 15.7 mg (0.12 mmol) Furan-2-carbonsäurechlorid hinzugefügt. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch
5 mittels präparativer HPLC getrennt. Die Produktfraktion wird im Vakuum eingengt und mit 4 M HCl in Dioxan codestilliert. Man erhält 12 mg (34.7% d.Th.) der Titelverbindung.

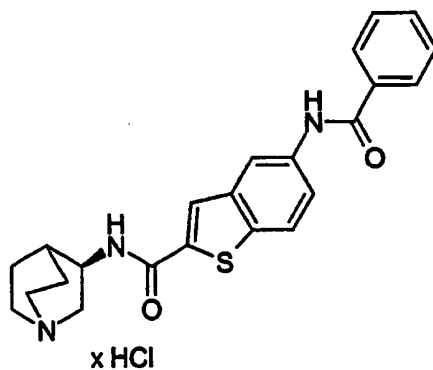
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.70 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.51-3.21 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 3.6 min (Methode H)

LC-MS (Methode F): m/z = 396 (M+H)⁺ (freie Base), R_t = 2.62 min.

Beispiel 72

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(benzoylamino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



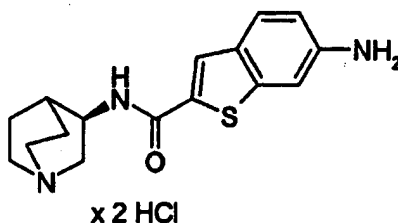
30 mg (0.08 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid werden in 1 ml DMF gelöst und mit 33.5 µl (0.24 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 0°C werden 16.9 mg (0.12 mmol) Benzoylchlorid hinzugefügt. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch
25 mittels präparativer HPLC getrennt. Die Produktfraktion wird im Vakuum eingengt

und mit 4 M HCl in Dioxan codestilliert. Man erhält 9 mg (25.4% d.Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode F): $m/z = 406$ ($M+H$)⁺ (freie Base), $R_t = 2.82$ min.

5 **Beispiel 73**

6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



10

Methode A):

15 mg (0.05 mmol) 6-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 10.2 mg (0.05 mmol) R-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 21.4 mg (0.06 mmol) HATU, 21.8 mg (0.17 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 1 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird mit 5 ml 4 M HCl in Dioxan versetzt und 30 min. bei RT gerührt. Es wird eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 17 mg (98% d.Th.) der Titelverbindung.

20 **Methode B):**

247 mg (0.67 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in 1.6 ml 1 N Salzsäure und 4.3 ml Methanol suspendiert und unter Argon mit 25.6 mg Palladium auf Kohle (5%-ig) versetzt. Unter einer Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) wird für 2 h gerührt. Der Kolbeninhalt wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt. Man erhält 241 mg (95.6% d.Th.) der Titelverbindung.

25

- 127 -

Methode C):

730 mg (1.76 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid, 638.9 mg (3.53 mmol) Benzophenonimin, 109.8 mg (0.18 mmol) *rac*-BINAP, 508.2 mg (5.29 mmol) Natrium-tert.-butylat und 161.4 mg (0.18 mmol) Pd₂(dba)₃ werden unter Argon in einen ausgeheizten Kolben gegeben. 10 ml einer 1:1-Mischung aus THF und Toluol werden hinzugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht auf 85°C erhitzt. Der Kolbeninhalt wird auf ca. 7 ml eingeeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Das entstandene Benzophenonimin-Addukt wird in 5 ml Methanol und 3 ml 1 N wässriger Salzsäure gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Nach dem Einengen der Lösung erfolgt eine Umkristallisation aus Methanol/Diethylether sowie eine weitere Reinigung mittels präparativer HPLC. Man versetzt die Produktfraktionen mit 1 N wässriger Salzsäure. Nach Einengen und Trocknung im Hochvakuum werden 67 mg (10.1% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.95 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.40-3.18 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 1H) ppm.

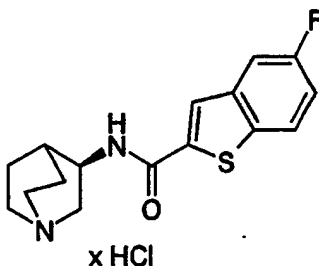
HPLC: R_t = 2.7 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 302 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 74

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

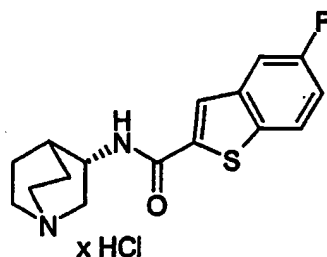


25

- 162.6 mg (0.83 mmol) 5-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg (0.75 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 144.0 mg (56.1% d.Th.) der Titelverbindung.
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.01 (s, 1H, br), 9.03 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.43-3.15 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.77 (m, 1H) ppm.
- HPLC: R_t = 3.8 min (Methode H)
- MS (ESIpos): *m/z* = 305 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 75

- 15 N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

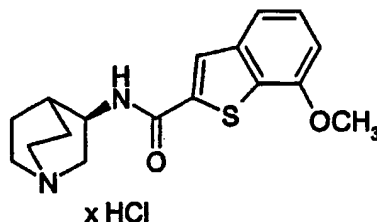


- 162.6 mg (0.83 mmol) 5-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150 mg (0.75 mmol) *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus 4 M HCl in Dioxan und Methanol gelöst und anschließend wieder eingeeengt. Man erhält 127.6 mg (49.7% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 74 überein.

Beispiel 76

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



115 mg (0.55 mmol) 7-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 100 mg (0.50mmol) R-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 229.1 mg (0.60 mmol) HATU, 233.7 mg (1.81 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 176.9 mg (95.6% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.45 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.10 (m, 6H), 2.21 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 1H) ppm.

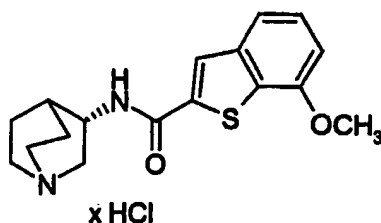
HPLC: R_t = 3.8 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 317 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 77

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

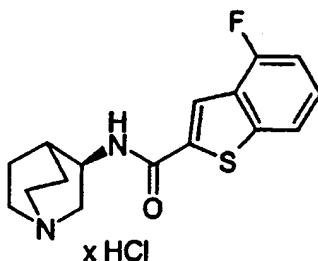
103.5 mg (0.50 mmol) 7-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 90 mg (0.45 mmol) S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 206.2 mg (0.54 mmol) HATU, 210.3 mg (1.62 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 105.6 mg (66.2% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 76 überein.

15

Beispiel 78

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

20



- 131 -

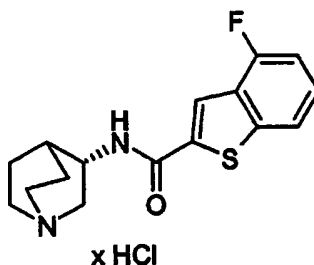
197.1 mg (1.00 mmol) 4-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 125.0 mg (0.63 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 286.4 mg (0.75 mmol) HATU, 292.1 mg (2.26 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 160.1 mg (73.3% d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC: $R_t = 3.8$ min (Methode H)

MS (ESIpos): $m/z = 305$ (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 79

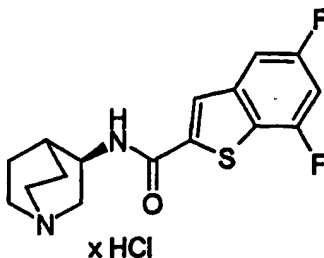
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



197.1 mg (1.00 mmol) 4-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 125.0 mg (0.63 mmol) *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 286.4 mg (0.75 mmol) HATU, 292.1 mg (2.26 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 85.7 mg (40.1% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 78 überein.

Beispiel 80

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5,7-difluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

177.5 mg (0.83 mmol) 5,7-Difluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg (0.75 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 110.4 mg (40.8% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.14 (s, 1H, br), 9.26 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50-3.07 (m, 5H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 1H) ppm.

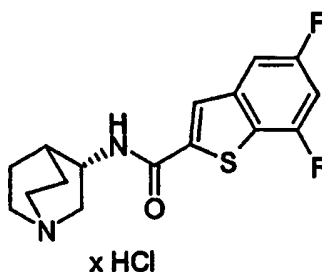
15

HPLC: R_t = 3.9 min (Methode H)

MS (ESIpos): *m/z* = 323 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 81

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5,7-difluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

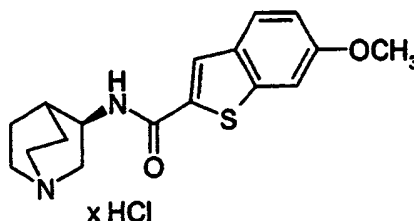
177.5 mg (0.83 mmol) 5,7-Difluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 150.0 mg (0.75 mmol) S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 343.7 mg (0.90 mmol) HATU, 350.5 mg (2.71 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 3.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 109.3 mg (40.4% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 80 überein.

15

Beispiel 82

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

20



100 mg (0.48 mmol) 6-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 86.9 mg (0.44 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 199.2 mg (0.52 mmol) HATU, 203.13 mg (1.57 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 118.2 mg (76.7% d.Th.) der Titelverbindung.

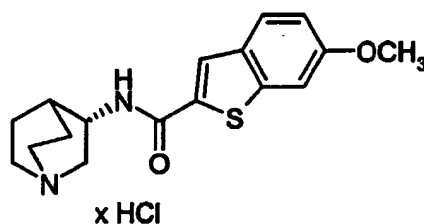
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.77 (s, 1H, br), 8.83 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.45 (m, 2H), 3.39-3.10 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 1H) ppm.

HPLC: *R*_t = 3.8 min (Methode H)

MS (ESIpos): *m/z* = 317 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 83

15 N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

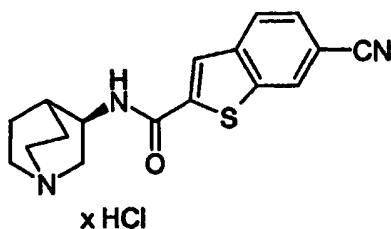


100 mg (0.48 mmol) 6-Methoxy-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 86.9 mg (0.44 mmol) *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 199.2 mg (0.52 mmol) HATU, 203.13 mg (1.57 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 112.5 mg (73% d.Th.) der Titelverbindung. Die

analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 82 überein.

Beispiel 84

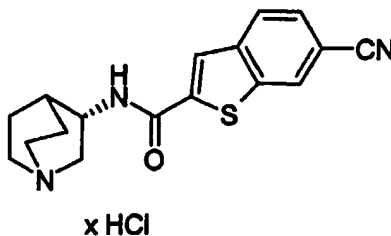
- 5 **N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid**



- 10 320.8 mg (1.1 mmol) 6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 200 mg (1.0 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 458.3 mg (1.21 mmol) HATU, 467.3 mg (3.62 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 4.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus
- 15 Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 222.1 mg (63.6% d.Th.) der Titelverbindung.
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.76-3.05 (m, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H) ppm.
- 20 HPLC: R_t = 3.6 min (Methode H)
- MS (ESIpos): *m/z* = 312 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 85

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

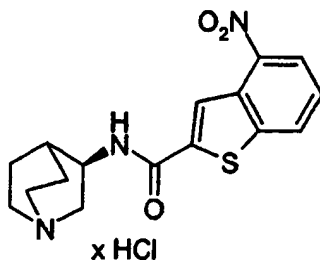
112.2 mg (0.39 mmol) 6-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 70 mg (0.35 mmol) S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 160.4 mg (0.42 mmol) HATU, 163.5 mg (1.26 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 250.1 mg (41% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 84 überein.

15

Beispiel 86

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

20



- 137 -

246.6 mg (1.10 mmol) 4-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 200 mg (1.00 mmol) R-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 458.3 mg (1.21 mmol) HATU, 467.4 mg (3.62 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 4.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird

5 durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 134.3 mg (35.6% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.70 (s, 1H, br), 9.23 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.82-3.10 (m, 6H), 2.27 (m, 1H),

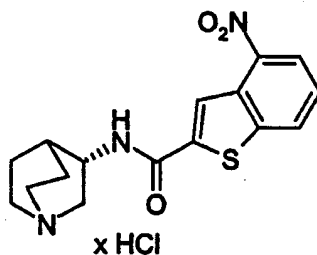
10 2.13 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.77 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 3.8 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 332 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 87

15 N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



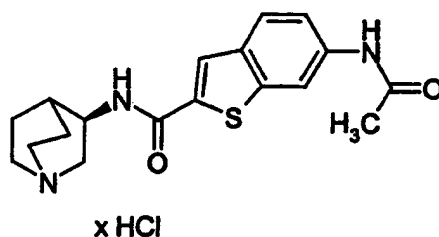
20 246.6 mg (1.10 mmol) 4-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 200 mg (1.00 mmol) S-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 458.3 mg (1.21 mmol) HATU, 467.4 mg (3.62 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 4.0 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante B) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus

25 Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 128.5 mg

(34.8% d.Th.) der Titelverbindung. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 86 überein.

Beispiel 88

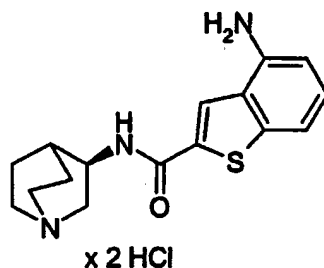
- 5 6-(Acetylamino)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



- 10 50 mg (0.12 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid werden in 0.3 ml DMF vorgelegt und mit 18.7 mg (0.18 mmol) Triethylamin sowie 11.6 mg (0.15 mmol) Acetylchlorid versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT werden weitere 18.7 mg (0.18 mmol) Triethylamin sowie 11.6 mg (0.15 mmol) Acetylchlorid hinzugefügt. Nach weiteren 12 h Rühren bei RT
- 15 wird die überstehende Lösung des Reaktionsgemisches mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, der Rückstand in einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 8 mg (17.1% d.Th.) der Titelverbindung.
- ¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.34 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.42-3.26 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) ppm.
- 20 HPLC: R_t = 3.3 min (Methode H)
- MS (ESIpos): m/z = 344 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 89

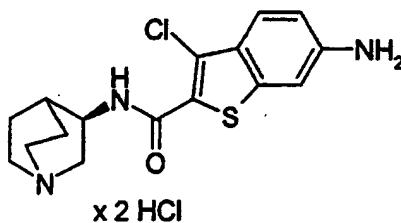
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



- 5
- 70 mg (0.19 mmol) 4-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure werden mit 2 ml Methanol und 460 µl 1 N Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von 7 mg Palladium auf Kohle (10%-ig) wird das Reaktionsgemisch für 2 h bei RT und Normaldruck
- 10 hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und durch präparative HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit einem Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan versetzt, anschließend erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 75.5 mg (98.7% d.Th.) der Titelverbindung.
- HPLC: $R_t = 2.9$ min (Methode H)
- 15 MS (ESIpos): $m/z = 302$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

Beispiel 90

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-chlor-6-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



- 140 -

83 mg (0.23 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-chlor-6-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in 1.5 ml 2 M Zinn(II)chlorid-Lösung in DMF gelöst und für 14 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in einem
5 Gemisch aus Methanol und 4 M HCl in Dioxan gelöst, anschließend erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 53 mg (57.2% d.Th.) der Titelverbindung.

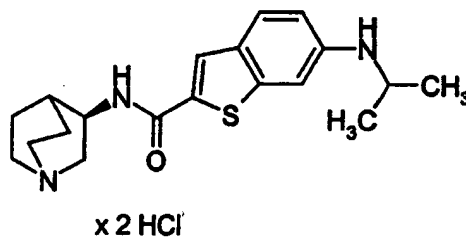
¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 7.69 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.52-3.25 (m, 5H), 2.42 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.02 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 3.0 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 336 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 91

15 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(isopropylamino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



20 Eine Lösung aus 150 mg (0.40 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid und 48 µl (0.65 mmol) Aceton in 1.5 ml 1,2-Dichlorethan wird mittels Essigsäure auf pH 4 eingestellt. Es werden 254.8 mg (1.20 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid hinzugefügt und bei RT 6 h lang gerührt. Der Kolbeninhalt wird im Vakuum eingeengt und mittels präparativer HPLC
25 gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, der Rückstand in einem 5:1-Gemisch aus Acetonitril und 1 N Salzsäure gelöst, anschließend erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 49 mg (29.4% d.Th.) der Titelverbindung.

- 141 -

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.32 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.50-3.23 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.39 (d, 6H) ppm.

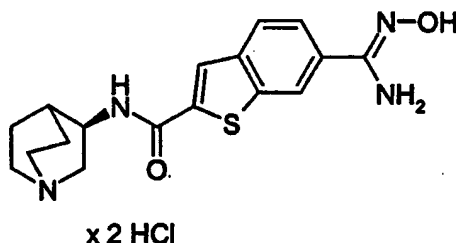
HPLC: R_t = 3.1 min (Methode H)

5 MS (ESIpos): *m/z* = 344 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 92

6-[(Z)-Amino(hydroxyimino)methyl]-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid

10



800 mg (2.0 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid, 278.1 mg (4.0 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und
15 829.5 mg (6.0 mmol) Kaliumcarbonat werden in 8 ml eines 8:1-Gemisches aus Wasser und Ethanol für 3 h auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/25% Ammoniak 100:20:4). Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeeengt, mit Methanol und 4 M HCl in Dioxan versetzt, anschließend erneut eingeeengt und im
20 Hochvakuum getrocknet. Man erhält 447.3 mg (53.6% d.Th.) der Titelverbindung.

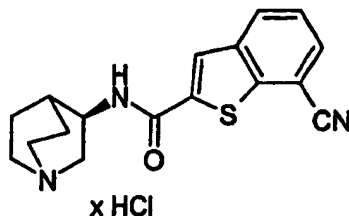
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.15 (m, 1H), 10.22 (m, 1H), 9.36 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.93-3.10 (m, 6H), 2.32-2.05 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 2.9 min (Methode H)

25 MS (ESIpos): *m/z* = 345 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 93

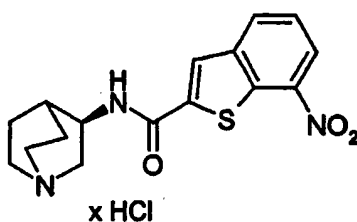
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-cyano-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



- 5
- 1.5 g (7.38 mmol) 7-Cyano-1-benzothiophen-2-carbonsäure und 1.47 g (7.38 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid werden in 25 ml DMF vorgelegt. Bei 0°C wird die Lösung mit 1.70 g (8.86 mmol) EDC, 1.20 g (8.86 mmol) HOBt und
- 10 3.70 ml (26.6 mmol) Triethylamin versetzt. Bei RT wird für 18 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und mit Essigsäureethylester versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt. Die Mutterlauge wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und eingengt. Das Rohprodukt wird an
- 15 Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/25% Ammoniak 100:20:4). Die Produktfraktionen werden eingengt, in einem Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure gelöst, anschließend erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 655.1 mg (24.5% d.Th.) der Titelverbindung.
- 20 HPLC: $R_t = 3.7$ min (Methode H)
MS (ESIpos): $m/z = 312$ (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 94

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

2.0 g (8.96 mmol) 7-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure und 1.78 g (8.96 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid werden in 25 ml DMF vorgelegt. Bei 0°C wird die Lösung mit 2.06 g (10.75 mmol) EDC, 1.45 g (10.75 mmol) HOBt und
10 4.50 ml (32.26 mmol) Triethylamin versetzt. Bei RT wird für 18 h geführt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10%-iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet und mit Essigsäureethylester versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt. Die Mutterlauge wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und eingeeengt. Sowohl der Niederschlag
15 als auch die eingeeengte Mutterlauge werden an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/25% Ammoniak 100:10:2). Die Produktfraktionen werden eingeeengt, in einem Gemisch aus Methanol und 1 N Salzsäure gelöst, anschließend erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Der entstandene Feststoff wird mit Acetonitril verrührt, abgesaugt und im Vakuum bei
20 50°C getrocknet. Man erhält 1.10 g (32.8% d.Th.) der Titelverbindung.

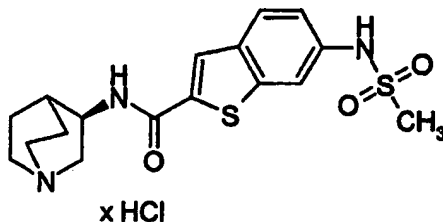
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.90 (s, 1H, br), 9.25 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.62-3.19 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 3.8 min (Methode H)

25 MS (ESIpos): *m/z* = 332 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 95

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

40 mg (0.11 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in 2 ml DMF gelöst, mit 6.5 mg (0.05 mmol) N,N-Dimethyl-4-aminopyridin, 59.6 µl (0.43 mmol) Triethylamin und 16.6 ml (0.21 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus 1 N wässriger Salzsäure und Acetonitril gelöst, anschließend wieder eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 15 mg (33.8% d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.42-3.24 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) ppm.

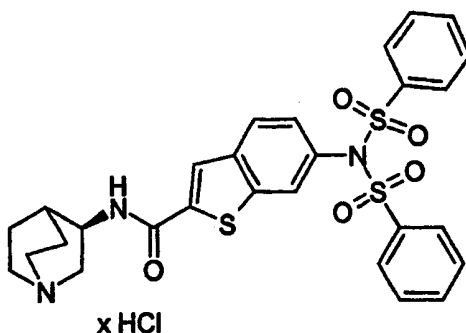
HPLC: R_t = 3.3 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 380 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 96

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[bis(phenylsulfonyl)amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

40 mg (0.11 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in 2 ml DMF gelöst, mit 6.5 mg (0.05 mmol) N,N-Dimethyl-4-aminopyridin, 59.6 µl (0.43 mmol) Triethylamin und 27.2 µl (0.21 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem Gemisch aus 1 N wässriger Salzsäure und Acetonitril gelöst, anschließend erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 33 mg (50% d.Th.) der Titelverbindung.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.13 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 5H), 7.78 (m, 2H), 7.68-7.55 (m, 5H), 7.01 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.42-3.22 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) ppm.

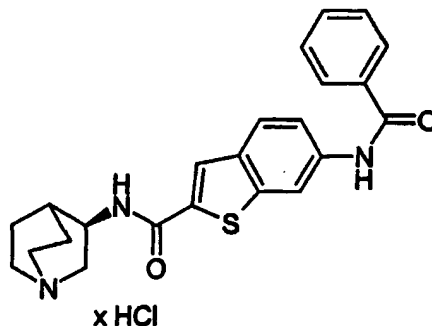
HPLC: R_t = 4.4 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 582 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

20

Beispiel 97

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(benzoylamino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

40 mg (0.11 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid werden in 2 ml DMF gelöst und mit 59.6 μ l (0.43 mmol) Triethylamin versetzt. Es werden 30 mg (0.21 mmol) Benzoylchlorid hinzugefügt. Nach 18 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC getrennt. Die Produktfraktion wird im Vakuum eingeengt, mit einem Gemisch aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, anschließend erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 32 mg (67.8% d.Th.) der Titelverbindung.

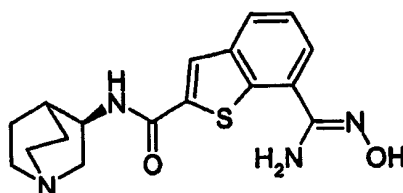
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.44-3.24 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 4.6 min (Methode H)

20 MS (ESIpos): m/z = 406 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

Beispiel 98

7-[(Z)-Amino(hydroxyimino)methyl]-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

5

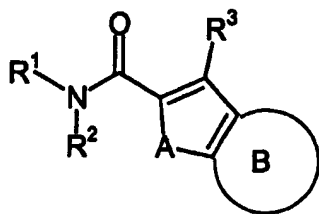
120 mg (0.43 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-cyano-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid, 45.0 mg (0.65 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 119.2 mg (0.86 mmol) Kaliumcarbonat werden in 1.5 ml eines 8:1-Gemisches aus Wasser und Ethanol für 18 h auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wird
10 mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeeengt, mit Acetonitril und 1 N wässriger Salzsäure (3:1) versetzt, anschließend erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 58 mg (30.3% d.Th.) der Titelverbindung.

15 ¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.48-3.16 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H) ppm.

HPLC: R_t = 2.8 min (Methode H)

MS (ESIpos): m/z = 345 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel**

(I),

in welcher

R^1 für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

der Ring B für Benzo, Pyrido, Pyrimido, Pyridazo oder Pyridazino, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkanoyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1 - C_6 -Acylamino, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, C_1 - C_6 -Alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonylamino, Di-(C_1 - C_4 -alkylsulfonyl)amino, Arylsulfonylamino, Di-(arylsulfonyl)amino, C_3 - C_6 -Cycloalkylcarbonylmethyl, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, Amino-(hydroxyimino)methyl und Benzo substituiert sind, steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

5

R^1 für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

10

R^3 für Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

15

der Ring B für Benzo, Pyrido, Pyrimido, Pyridazo oder Pyridazino, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylthio und Benzo substituiert sind, steht,

20

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

25

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

R^1 für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

30

R^2 für Wasserstoff steht,

- 150 -

R^3 für Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methyl steht,

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

5

und

10

der Ring B für Benzo oder Pyrido, wobei Benzo oder Pyrido gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, Furylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Di-(phenylsulfonyl)amino, Cyclopropylcarbonylmethyl, 1,3-Dioxapropan-1,3-diyl, Amino(hydroxyimino)methyl und Benzo substituiert sind, steht,

15

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20

4. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel (I), wobei

R^1 für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

und R^2 , R^3 , A und der Ring B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

25

5. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel (I), wobei

R^1 für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

30

R^2 und R^3 für Wasserstoff stehen,

- 151 -

A für Schwefel steht,

und

5

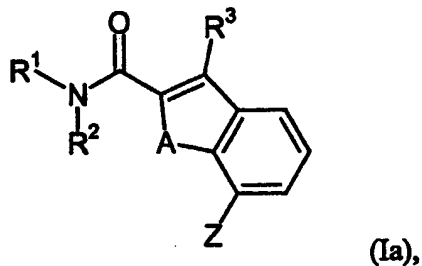
der Ring B für Benzo oder Pyrido steht, wobei Benzo und Pyrido gegebenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido und C₁-C₄-Alkyl substituiert sind,

10

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel

15



in welcher

R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

20

R² für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl steht,

25

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

- 152 -

5 Z für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylamino, Heteroaryl-carbonylamino, Arylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino, Di-(arylsulfonyl)amino, C₃-C₆-Cycloalkylcarbonylmethyl oder Amino-(hydroxyimino)methyl steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10

7. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel (Ia),

in welcher

15

R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methyl steht,

20

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

und

25

Z für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Furylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Di-(phenylsulfonyl)-amino, Cyclopropylcarbonylmethyl oder Amino(hydroxyimino)-methyl steht,

30

- 153 -

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel (Ia),

5 in welcher

R^1 für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

10

R^3 für Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methyl steht,

A für Sauerstoff oder Schwefel steht,

15

und

Z für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Furylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino, Methylsulfonylamino, Di-(phenylsulfonyl)-amino, Cyclopropylcarbonylmethyl oder Amino(hydroxyimino)-methyl steht,

20

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

25

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der Formel

30

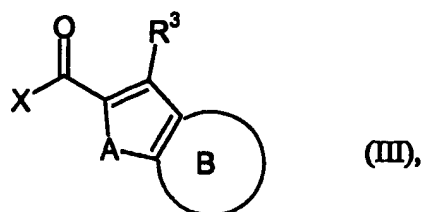


- 154 -

in welcher R^1 und R^2 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel

5



in welcher

R^3 , A und der Ring B die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, und

10

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe steht,

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt.

15

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

11. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

20

12. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

25

13. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von

- 155 -

Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

- 5 14. Arzneimittel nach Anspruch 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 10 15. Verfahren zur Bekämpfung von in Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 8.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 02/14288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D453/02 C07D519/00 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 33186 A (PHARMACIA SPA) 24 October 1996 (1996-10-24) page 4, line 13-16; claims 1,3 abstract	1-14
A	US 4 605 652 A (WELSTEAD JR WILLIAM J) 12 August 1986 (1986-08-12) cited in the application abstract; examples 18,20,22	1-14
A	US 5 599 937 A (GLAS GUNILLA ET AL) 4 February 1997 (1997-02-04) column 1, line 17-32; claim 7; examples 22,23	1-14
A	EP 0 512 350 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 11 November 1992 (1992-11-11) column 1, line 23-35; claim 1	1-14
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 Apr11 2003

Date of mailing of the international search report

09/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Guspanova, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 02/14288

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2002 100857 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, USA) 19 December 2002 (2002-12-19) page 5, line 32 -page 6, line 12; claim 1; examples 2,7,8,13,17,18,21 -----	1-14
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 05, 3 May 2002 (2002-05-03) & JP 2002 030084 A (MITSUBISHI PHARMA CORP), 29 January 2002 (2002-01-29) cited in the application abstract -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/14288

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/EP 02/14288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9633186	A	24-10-1996	WO 9633186 A1 24-10-1996 EP 0766680 A1 09-04-1997 JP 10502095 T 24-02-1998
US 4605652	A	12-08-1986	AT 88891 T 15-05-1993 AU 589155 B2 05-10-1989 AU 5267286 A 07-08-1986 CA 1273297 A1 28-08-1990 DE 3688377 D1 09-06-1993 DE 3688377 T2 21-10-1993 EP 0190920 A2 13-08-1986 JP 1932546 C 26-05-1995 JP 6062414 B 17-08-1994 JP 61183223 A 15-08-1986 PH 22646 A 28-10-1988
US 5599937	A	04-02-1997	AU 674515 B2 02-01-1997 AU 4098593 A 13-12-1993 CA 2135487 A1 25-11-1993 EP 0640082 A1 01-03-1995 JP 3314933 B2 19-08-2002 JP 8500575 T 23-01-1996 WO 9323395 A1 25-11-1993
EP 0512350	A	11-11-1992	DE 4115215 A1 12-11-1992 AU 1604492 A 12-11-1992 CA 2068238 A1 11-11-1992 CS 9201305 A3 18-11-1992 EP 0512350 A2 11-11-1992 HU 61541 A2 28-01-1993 IE 921488 A1 18-11-1992 JP 5155886 A 22-06-1993 MX 9202152 A1 01-11-1992 NO 921831 A 11-11-1992 PL 294457 A2 16-11-1992 ZA 9203351 A 27-01-1993
WO 2002100857	A		NONE
JP 2002030084	A	29-01-2002	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 02/14288

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D453/02 C07D519/00 A61K31/435

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 33186 A (PHARMACIA SPA) 24. Oktober 1996 (1996-10-24) Seite 4, Zeile 13-16; Ansprüche 1,3 Zusammenfassung	1-14
A	US 4 605 652 A (WELSTEAD JR WILLIAM J) 12. August 1986 (1986-08-12) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Beispiele 18,20,22	1-14
A	US 5 599 937 A (GLAS GUNILLA ET AL) 4. Februar 1997 (1997-02-04) Spalte 1, Zeile 17-32; Anspruch 7; Beispiele 22,23	1-14
A	EP 0 512 350 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 11. November 1992 (1992-11-11) Spalte 1, Zeile 23-35; Anspruch 1	1-14
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussteifung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. April 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/05/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Guspanova, J

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2002 100857 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, USA) 19. Dezember 2002 (2002-12-19) Seite 5, Zeile 32 -Seite 6, Zeile 12; Anspruch 1; Beispiele 2,7,8,13,17,18,21 ---	1-14
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 05, 3. Mai 2002 (2002-05-03) & JP 2002 030084 A (MITSUBISHI PHARMA CORP), 29. Januar 2002 (2002-01-29) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----	1-14

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 02/14288

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9633186 A	24-10-1996	WO 9633186 A1 EP 0766680 A1 JP 10502095 T	24-10-1996 09-04-1997 24-02-1998
US 4605652 A	12-08-1986	AT 88891 T AU 589155 B2 AU 5267286 A CA 1273297 A1 DE 3688377 D1 DE 3688377 T2 EP 0190920 A2 JP 1932546 C JP 6062414 B JP 61183223 A PH 22646 A	15-05-1993 05-10-1989 07-08-1986 28-08-1990 09-06-1993 21-10-1993 13-08-1986 26-05-1995 17-08-1994 15-08-1986 28-10-1988
US 5599937 A	04-02-1997	AU 674515 B2 AU 4098593 A CA 2135487 A1 EP 0640082 A1 JP 3314933 B2 JP 8500575 T WO 9323395 A1	02-01-1997 13-12-1993 25-11-1993 01-03-1995 19-08-2002 23-01-1996 25-11-1993
EP 0512350 A	11-11-1992	DE 4115215 A1 AU 1604492 A CA 2068238 A1 CS 9201305 A3 EP 0512350 A2 HU 61541 A2 IE 921488 A1 JP 5155886 A MX 9202152 A1 NO 921831 A PL 294457 A2 ZA 9203351 A	12-11-1992 12-11-1992 11-11-1992 18-11-1992 11-11-1992 28-01-1993 18-11-1992 22-06-1993 01-11-1992 11-11-1992 16-11-1992 27-01-1993
WO 2002100857 A		KEINE	
JP 2002030084 A	29-01-2002	KEINE	